



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2008

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 09 Décembre 2008

pour obtenir

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**LA VALIDATION DE NETTOYAGE EN INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE : VALIDATION DES PRÉREQUIS, PRINCIPE
ET APPLICATION AU CAS PARTICULIER D'UNE CENTRALE DE
PESÉES**

par **Claire BOLZAN**

née le 14 décembre 1984 à Saverne (67)

Membres du Jury

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : M. Pierre LEROY, Professeur, Faculté de Pharmacie de Nancy
Mme. Marie-Hélène PICAUT, Pharmacien, C.H.R de Metz-Bonsecours

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

| | |
|--|--|
| Responsable de la filière Officine : | Gérald CATAU |
| Responsables de la filière Industrie : | Isabelle LARTAUD Jean-Bernard REGNOUF de VAINS |
| Responsable du CEPH : (Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier) | Jean-Michel SIMON |
| Doyen Honoraire : Claude VIGNERON | Professeur Emérite : Gérard SIEST |
| Professeurs Honoriaires | Maîtres de Conférences Honoriaires |
| Thérèse GIRARD Michel JACQUE Lucien LALLOZ Pierre LECTARD Vincent LOPPINET Marcel MIRJOLET François MORTIER Maurice PIERFITTE Louis SCHWARTZBROD | Marie-Claude FUZELLIER Françoise HINZELIN Marie-Andrée IMBS Marie-Hélène LIVERTOUX Jean-Louis MONAL Marie-France POCHON Anne ROVEL Maria WELLMAN-ROUSSEAU |
| | Assistante Honoraire Marie-Catherine BERTHE |

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

| | |
|-------------------------------------|--|
| Gilles AULAGNER | Pharmacie clinique |
| Alain BAGREL | Biochimie |
| Jean-Claude BLOCK | Santé publique |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | Pharmacologie cardiovasculaire |
| Chantal FINANCE | Virologie, Immunologie |
| Pascale FRIANT-MICHEL | Mathématiques, Physique, Audioprothèse |
| Marie-Madeleine GALTEAU..... | Biochimie clinique |
| Christophe GANTZER | Microbiologie environnementale |
| Max HENRY | Botanique, Mycologie |
| Jean-Yves JOUZEAU | Bioanalyse du médicament |
| Pierre LABRUDE | Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile |
| Dominique LAURAIN-MATTAR..... | Pharmacognosie |
| Isabelle LARTAUD..... | Pharmacologie |
| Pierre LEROY..... | Chimie physique générale |
| Philippe MAINCENT..... | Pharmacie galénique |
| Alain MARSURA..... | Chimie thérapeutique |
| Patrick MENU..... | Physiologie et physiopathologie humaine |
| Jean-Louis MERLIN..... | Biologie cellulaire oncologique |
| Alain NICOLAS..... | Chimie analytique |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS..... | Chimie thérapeutique |
| Bertrand RIHN..... | Biochimie, Biologie moléculaire |
| Janine SCHWARTZBROD | Bactériologie, Parasitologie |
| Jean-Michel SIMON..... | Economie de la santé, Législation pharmaceutique |
| Claude VIGNERON..... | Hématologie, Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|-------------------------|--|
| Monique ALBERT..... | Bactériologie, Virologie |
| Sandrine BANAS..... | Parasitologie |
| Mariette BEAUD..... | Biologie cellulaire |
| Emmanuelle BENOIT..... | Communication et Santé |
| Michel BOISBRUN..... | Chimie thérapeutique |
| Catherine BOITEUX..... | Biophysique, Audioprothèse |
| François BONNEAUX..... | Chimie thérapeutique |
| Cédric BOURA..... | Physiologie |
| Gérald CATAU..... | Pharmacologie |
| Jean-Claude CHEVIN..... | Chimie générale et minérale |
| Igor CLAROT..... | Chimie analytique |
| Jocelyne COLLOMB..... | Parasitologie, Organisation animale |
| Joël COULON..... | Biochimie |
| Sébastien DADE..... | Bio-informatique |
| Dominique DECOLIN..... | Chimie analytique |
| Béatrice DEMORE..... | Pharmacie clinique |
| Joël DUCOURNEAU..... | Biophysique, Audioprothèse, Acoustique |
| Florence DUMARCAY..... | Chimie thérapeutique |
| François DUPUIS..... | Pharmacologie |

| | |
|--------------------------------|---|
| Raphaël DUVAL..... | Microbiologie clinique |
| Béatrice FAIVRE..... | Hématologie |
| Adel FAIZ..... | Biophysique-acoustique |
| Luc FERRARI..... | Toxicologie |
| Stéphane GIBAUD..... | Pharmacie clinique |
| Françoise HINZELIN..... | Mycologie, Botanique |
| Thierry HUMBERT..... | Chimie organique |
| Frédéric JORAND..... | Santé et Environnement |
| Francine KEDZIEREWICZ..... | Pharmacie galénique |
| Alexandrine LAMBERT..... | Informatique, Biostatistiques |
| Brigitte LEININGER-MULLER..... | Biochimie |
| Faten MEHRI-SOUSSI..... | Hématologie biologique |
| Christophe MERLIN..... | Microbiologie environnementale et moléculaire |
| Blandine MOREAU..... | Pharmacognosie |
| Maxime MOURER..... | Pharmacochimie supramoléculaire |
| Dominique NOTTER..... | Biologie cellulaire |
| Francine PAULUS..... | Informatique |
| Christine PERDICAKIS..... | Chimie organique |
| Caroline PERRIN-SARRADO..... | Pharmacologie |
| Virginie PICHON..... | Biophysique |
| Anne SAPIN..... | Pharmacie galénique |
| Marie-Paule SAUDER..... | Mycologie, Botanique |
| Nathalie THILLY..... | Santé publique |
| Gabriel TROCKLE..... | Pharmacologie |
| Noëlle VAULTIER..... | Biodiversité végétale et fongique |
| Mohamed ZAIOU..... | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Colette ZINUTTI..... | Pharmacie galénique |

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur

Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury

Monsieur le Professeur Philippe Maincent,

Professeur de Pharmacie Galénique à la faculté de Pharmacie de Nancy.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse, malgré l'éloignement et toutes les occupations qui sont les vôtres,

Pour m'avoir accueillie pour mon premier stage d'initiation à la recherche, qui a été le déclencheur pour mon choix de carrière industrielle et grâce auquel je suis partie avec une avance considérable lors de ces deux dernières années d'études,

Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance pour votre soutien et vos encouragements.

Madame Marie-Hélène Picaut,

Pharmacien hospitalier au C.H.R de Metz-Bonsecours

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury,

Pour votre accueil lors de mon stage hospitalier qui restera un excellent souvenir,

Pour votre intérêt et votre implication dans mon travail,

Veuillez croire en ma profonde reconnaissance.

Monsieur le professeur Pierre Leroy

Professeur de Chimie Physique Générale à la faculté de Pharmacie de Nancy

Pour avoir accepté de participer à ce jury,

Pour m'avoir appris de solides bases en analytique sans lesquelles mes résultats de cinquième et sixième années n'auraient pas été les mêmes,

Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements.

A mes parents,

Pour ces 6 années, et aussi pour les précédentes. Pour m'avoir supportée pendant ces 10 sessions de révisions, d'examens et de résultats sans vous plaindre de la terreur que je faisais régner à la maison.

A Maman,

Pour avoir su me motiver, me faire arrêter de réviser quand ce n'était plus nécessaire et pour m'avoir appris à apprendre depuis le collège.

Pour être si convaincue que nous sommes les plus beaux, les plus intelligents et les plus braves.

A Papa,

Pour m'avoir assidûment téléphoné tous les soirs, pour avoir accepté mes choix de déménagement à Nancy, Metz puis Toulouse, pour être toujours là quand on a besoin de toi.

A Jean-Yves et Claire,

Votre mariage a officiellement volé la vedette à la fin de mes études ; merci donc d'avoir préoccupé Papa et Maman, c'est grâce à vous que j'ai pu aborder mon stage et ma recherche d'emploi sans pression.

Merci pour les encouragements et le soutien caché derrière toutes les moqueries et autres blagues « nazlob » que j'ai subies pendant ces 9 ans.

Que votre union vous apporte plein bonheur, et qu'elle apporte aussi plein de neveux et nièces à la première Claire Bolzan.

A Guillaume

Tout le monde t'avait prévenu, mais tu as choisi de me faire venir malgré tout. Tu n'es pas au bout de tes peines, mais rassure-toi, je grandirai. Merci de m'avoir attendue tout ce temps, et encore sept mois de plus. Sois sûr que la prochaine fois, je t'emmène avec moi.

Merci pour ces deux premières années, vivement les suivantes.

A ma famille

A tous ceux que je n'ai pas cités, merci pour votre soutien.

A ma belle-famille

Merci pour votre accueil. Soyez assurés de mon affection malgré les moqueries récurrentes.

A Rémy, Jeune interne en Pharmacie plein d'avenir.

Sans toi toutes ces années n'auraient pas été les mêmes. Qui aurait cru qu'un « Salut, je m'appelle Rémy » puisse déboucher sur tant de fous rires, de bons moments entre les amphis, le RU et les appartements des uns et des autres...

Pour le soutien moral que tu m'as apporté pendant les examens, les cours et les baisses de régime.

Pour avoir été un si bon binôme malgré tout, pour m'avoir appris l'art de la magouille et pour avoir supporté de travailler avec moi pendant 4 années de TP.

En espérant que notre amitié survive de la distance et que la fin des études (du moins, des miennes !) ne soit pas la fin de tous ces bons moments.

A Vicky (et Arnaud !)

Pour m'avoir accueillie pendant les week-ends à Jarny et les vacances à Valencia. Pour tous les moments inoubliables que nous avons passés ensemble depuis 13 ans, entre les Etats-Unis, l'Italie, l'Allemagne et l'Espagne, en espérant poursuivre sur notre lancée.

A Aurélie,

Pour avoir toujours su trouver mes travaux intéressants, sans nécessairement les comprendre. Je suis si fière de te transmettre un peu de savoir, j'espère que tu finiras les études avec succès et que tu me rejoindras très vite avec X ou Y (et pourquoi pas V ?), ainsi que tes chats. Merci pour toutes ces soirées achevées par d'interminables discours ponctuées de citations que nous seules pouvions comprendre !

A tous mes collègues de fac, Lakshmi, Lorène, Pierrot, Aude, Odile, Dom, Rudy, François, Coralie, Claire et ceux que j'oublie, qui ont fait de ces années des moments inoubliables.

Au groupe des sunglasses, que nous avons adoré haïr. Sans rancune, je vous souhaite plein de bonheur.

A toutes les personnes que j'ai eu le plaisir de rencontrer, de Nancy à Toulouse en passant bien sûr par le Tarn et le Gers, qui ont contribué à rendre ces années exceptionnelles.

A tous ceux qui ont participé à ma formation :

Hubert Lochard et toute l'équipe des fluides supercritiques de Gaillac, qui m'ont permis de passer un premier stage industriel mémorable,

Cécile Arellano et les intervenants du master de Procédés de Production, Qualité et Contrôle des Produits de Santé grâce auquel j'ai terminé mes études comme je l'avais rêvé, tant au niveau professionnel que personnel,

Karine Santran et toute l'équipe du Gers pour ce stage de fin d'études difficile émotionnellement mais enrichissant professionnellement,

A mes professeurs qui finalement, n'ont pas si mal travaillé,

A mes maîtres de stages officinaux à qui j'ai parfois mené la vie dure et qui, malgré leur gentillesse, n'ont pas réussi à me convertir à l'officine mais plutôt à me conforter dans le choix d'une carrière industrielle.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| REMERCIEMENTS..... | 5 |
| TABLE DES MATIERES | 11 |
| LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX | 18 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 21 |
| INTRODUCTION | 23 |
| | |
| PREMIERE PARTIE : LA MAITRISE DE LA CONTAMINATION | 26 |
| CHAPITRE 1.LA CONTAMINATION | 27 |
| 1. LES TYPES DE CONTAMINANTS | 27 |
| 1.1. Contamination particulaire | 27 |
| 1.2. Contamination microbiologique..... | 27 |
| 1.3. Contamination chimique | 27 |
| 2. IMPORTANCE DU RISQUE DE CONTAMINATION..... | 28 |
| 3. LES SOURCES ET VECTEURS DE LA CONTAMINATION | 29 |
| 3.1. Les personnes | 29 |
| 3.2. Les emballages | 29 |
| 3.3. Le matériel de production | 29 |
| 3.4. Les fluides du process | 29 |
| 3.5. L'environnement | 29 |
| 4. LES RECEPTEURS DE LA CONTAMINATION | 30 |
| 5. LA CONTAMINATION EN PRODUCTION | 31 |
| | |
| CHAPITRE 2.LA MAITRISE DE LA CONTAMINATION..... | 33 |
| 1. APPROCHES DE MANAGEMENT ET D'ORGANISATION | 33 |
| 2. MAITRISE PREVENTIVE DE LA CONTAMINATION : APPROCHE DES 5M..... | 34 |
| 2.1. La main-d'œuvre | 35 |
| 2.1.1. Sensibilisation à l'assurance qualité et aux BPF | 35 |
| 2.1.2. Habillement du personnel..... | 36 |
| 2.1.3. Les règles de comportement et d'hygiène..... | 36 |
| 2.2. Le milieu | 37 |
| 2.2.1. Les locaux | 37 |
| 2.2.2. Le traitement de l'eau..... | 44 |
| 2.2.3. La température..... | 45 |
| 2.3. Le matériel et les matières..... | 45 |
| 2.4. Les méthodes..... | 45 |
| 2.5. Le management | 46 |

| | | |
|--------|--|-----------|
| 3. | MAITRISE CURATIVE DE LA CONTAMINATION : LE NETTOYAGE | 46 |
| 3.1. | Les 10 règles d'or du nettoyage | 46 |
| 3.2. | Les types de nettoyage | 47 |
| 3.3. | La méthodologie du nettoyage | 49 |
| 3.4. | Choix des agents de nettoyage | 51 |
| 3.4.1. | Le détergent | 51 |
| 3.4.2. | Le désinfectant | 56 |
| | DEUXIEME PARTIE : LA VALIDATION DE NETTOYAGE | 58 |
| | CHAPITRE 1.LES PRE REQUIS A LA VALIDATION DE NETTOYAGE | 59 |
| 1. | LA PROCEDURE DE NETTOYAGE..... | 59 |
| 2. | LA QUALIFICATION DU MATERIEL ET DES AGENTS DE NETTOYAGE..... | 62 |
| 3. | QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS A NETTOYER..... | 64 |
| 3.1. | La planification | 64 |
| 3.2. | La pré validation..... | 66 |
| 3.2.1. | La conception | 66 |
| 3.2.2. | L'inspection pré livraison..... | 66 |
| 3.2.3. | Les SAT..... | 66 |
| 3.2.4. | L'analyse de risques | 67 |
| 3.3. | La qualification | 68 |
| 3.3.1. | Qualification d'installation (QI)..... | 68 |
| 3.3.2. | Qualification opérationnelle (QO)..... | 68 |
| 3.3.3. | Qualification des performances (QP) | 69 |
| 3.3.4. | Revalidations | 69 |
| 4. | LA FORMATION DES OPERATEURS..... | 70 |
| | CHAPITRE 2.CONTEXTE ET PRINCIPE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE..... | 71 |
| 1. | LE NETTOYAGE..... | 71 |
| 2. | CONTEXTE REGLEMENTAIRE | 72 |
| 3. | LA VALIDATION DE NETTOYAGE | 73 |
| | CHAPITRE 3.DEMARCHE A SUIVRE POUR UNE VALIDATION DE NETTOYAGE | 75 |
| 1. | SELECTION DU CONTAMINANT A RECHERCHER..... | 77 |
| 1.1. | Etat des lieux | 78 |
| 1.2. | Groupage | 79 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 1.3. | Détermination du « pire des cas » | 81 |
| 1.3.1. | En fonction de la nettoyabilité | 81 |
| 1.3.2. | Choix du « pire des cas » en fonction de la toxicité..... | 82 |
| 1.3.3. | Choix du « pire des cas » en fonction de la solubilité..... | 82 |
| 1.3.4. | Scores de criticité | 82 |
| 1.4. | Avantages et inconvénients d'une méthode de groupage | 83 |
| 2. | SELECTION DES POINTS DE PRELEVEMENT | 84 |
| 2.1. | Criticité des équipements | 85 |
| 2.2. | Nombre de points à prélever | 86 |
| 3. | ETABLISSEMENT DES CRITERES D'ACCEPTATION | 87 |
| 3.1. | Caractère visuellement propre..... | 87 |
| 3.2. | Approche des 10 ppm..... | 87 |
| 3.3. | Critère du millième..... | 88 |
| 3.4. | Formules pour le calcul des critères d'acceptation | 88 |
| 3.5. | Choix du critère d'acceptation | 90 |
| 4. | SELECTION ET VALIDATION DES METHODES DE PRELEVEMENT..... | 92 |
| 4.1. | Prélèvement direct..... | 92 |
| 4.1.1. | Méthode de prélèvement | 92 |
| 4.1.2. | Choix du matériel de prélèvement | 93 |
| 4.1.3. | Validation de la méthode de prélèvement | 94 |
| 4.2. | Prélèvement indirect..... | 97 |
| 4.3. | Méthode placebo | 98 |
| 4.4. | Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvement..... | 99 |
| 4.5. | Discussion concernant méthodes de prélèvement [28] | 100 |
| 5. | SELECTION ET VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE | 102 |
| 5.2 | Les méthodes utilisées..... | 102 |
| 5.1.1. | Analyses physico-chimiques | 102 |
| 5.1.2. | Analyses microbiologiques | 104 |
| 5.2 | Choix d'une méthode d'analyse physico-chimique | 104 |
| 5.2.1. | Rappel : principe de la mesure du COT | 104 |
| 5.2.2. | Choix de la méthode à utiliser..... | 105 |
| 5.3 | La validation analytique | 107 |
| 5.3.1. | Spécificité..... | 107 |
| 5.3.2. | Linéarité | 108 |
| 5.3.3. | Exactitude..... | 108 |
| 5.3.4. | Fidélité..... | 109 |
| 5.3.5. | La sensibilité | 109 |
| 5.3.6. | Seuils de détection et de quantification..... | 110 |

| | |
|---|------------|
| 5.3.7. Robustesse..... | 111 |
| 6. RELATION ENTRE VALIDATION DE PRELEVEMENT ET VALIDATION ANALYTIQUE..... | 112 |
| 7. DUREE DE VALIDITE DU NETTOYAGE ET REVALIDATION | 114 |
| 7.1 Temps de latence entre la fin de la production et le nettoyage | 114 |
| 7.2 Durée de validité du nettoyage..... | 114 |
| 7.3 Revalidation | 115 |
| 8. LA DOCUMENTATION DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE | 116 |
| 8.1 La procédure de validation de nettoyage..... | 116 |
| 8.2 Les fiches de tests..... | 116 |
| 8.3 Le rapport de validation | 117 |
| TROISIEME PARTIE : APPLICATION AU CAS D'UNE CENTRALE DE PESEES | 118 |
| CHAPITRE 1. INTRODUCTION..... | 119 |
| CHAPITRE 2. REDACTION DE LA PROCEDURE DE VALIDATION DE NETTOYAGE | 120 |
| 1. CHOIX DU TRACEUR | 120 |
| 1.1. Critères étudiés | 120 |
| 1.2. Résultats | 122 |
| 2. CHOIX DES POINTS DE PRELEVEMENT | 122 |
| 2.1. Prélèvement de surface..... | 123 |
| 2.2. Inspection visuelle..... | 123 |
| 2.3. Bactériologie | 123 |
| 3. CHOIX DE LA METHODE DE PRELEVEMENT | 124 |
| 3.1. Méthode de prélèvement | 124 |
| 3.2. Support de prélèvement, solvant de prélèvement et d'extraction | 124 |
| 3.3. Technique de prélèvement | 124 |
| 3.3.1. Principe actif traceur | 124 |
| 3.3.2. Analyse microbiologique | 125 |
| 3.4. Taux de recouvrement..... | 125 |
| 4. CHOIX DE LA METHODE ANALYTIQUE..... | 125 |
| 4.1. Traceur | 125 |
| 4.1.1. Traitement des échantillons..... | 125 |
| 4.1.2. Méthode analytique | 125 |
| 4.2. Excipient..... | 125 |

| | |
|--|-----|
| 4.3. Bactériologie | 125 |
| 5. CRITERES D'ACCEPTATION | 126 |
| 5.1. Principe actif traceur | 126 |
| 5.1.1. Calcul | 126 |
| 5.1.2. Résultats | 127 |
| 5.2. Bactériologie | 127 |
| 5.3. Excipients | 128 |
| 6. METHODOLOGIE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE | 128 |
| Chapitre 3. Validation des prérequis à la validation de nettoyage..... | 129 |
| 1. VALIDATION ANALYTIQUE | 129 |
| 1.1. Détermination des limites de détection et de quantification | 130 |
| 1.2. Détermination du domaine de linéarité | 130 |
| 1.2.1. Solutions témoins indépendantes B1, B2 et B3 à 50 µg/ml | 130 |
| 1.2.2. Résultats | 130 |
| 1.2.3. Conclusion..... | 130 |
| 2. VALIDATION DE LA METHODE DE PRELEVEMENT..... | 131 |
| 2.1. Solvant de prélèvement et d'extraction..... | 131 |
| 2.1.1. Critères de choix..... | 131 |
| 2.1.2. Résultats | 131 |
| 2.2. Choix du support de prélèvement..... | 132 |
| 2.2.1. Types de supports d'essuyage disponibles..... | 132 |
| 2.2.2. Critères de choix..... | 132 |
| 2.3. Etude du taux de recouvrement | 132 |
| 2.3.1. Surfaces à prélever | 132 |
| 2.3.2. Essais | 133 |
| 2.3.3. Spécificité de la méthode | 134 |
| 2.3.4. Calculs | 134 |
| 2.3.5. Critères d'acceptation..... | 134 |
| 2.4. Résultats | 134 |
| 2.4.1. Spécificité..... | 134 |
| 2.4.2. Taux de recouvrement, choix de l'écouvillon | 134 |
| 2.5. Conclusion..... | 135 |
| Chapitre 4. Résultats de la validation de nettoyage | 136 |
| 1. BACTERIOLOGIE | 136 |
| 2. ETUDE DE LA DUREE DE VALIDITE DU NETTOYAGE | 136 |
| 3. INSPECTION VISUELLE..... | 137 |
| 4. PRELEVEMENTS DE SURFACE..... | 137 |

| | | |
|--------|-------------------------------------|------------|
| 4.1. | Première validation | 137 |
| 4.1.1. | Première session..... | 137 |
| 4.1.2. | Seconde session..... | 137 |
| 4.1.3. | troisième session..... | 137 |
| 4.1.4. | Conclusion intermédiaire | 138 |
| 4.2. | Deuxième validation | 138 |
| 4.2.1. | Première session..... | 138 |
| 4.2.2. | Seconde et troisième sessions | 139 |
| 4.2.3. | Conclusion intermédiaire | 139 |
| 5. | CONCLUSION | 139 |
| | CONCLUSION GENERALE..... | 141 |
| | BIBLIOGRAPHIE | 145 |

LISTE DE
FIGURE ET TABLEAX

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|-----|
| Figure 1: Processus de contamination..... | 30 |
| Figure 2: Les sources de contamination croisée en production | 32 |
| Figure 3 : Modèle iceberg | 33 |
| Figure 4: Approche de la maîtrise de la contamination par les « 5M » | 35 |
| Figure 5: Organisation des unités de production..... | 38 |
| Figure 6: Disposition des filtres dans les centrales de traitement d'air | 41 |
| Figure 7: Ecoulement de l'air en régime turbulent | 42 |
| Figure 8: Ecoulement de l'air en régime laminaire | 43 |
| Figure 9 : Principe des cascades de pression..... | 43 |
| Figure 10: Démarche pour le choix de l'utilisation d'un détergent | 52 |
| Figure 11: Composition des détergents | 53 |
| Figure 12 : Conception d'une procédure de nettoyage | 61 |
| Figure 13 : Qualification d'un désinfectant..... | 63 |
| Figure 14 : Structure du plan directeur de validation..... | 65 |
| Figure 15 : Etapes de la qualification des équipements | 65 |
| Figure 16 : La prévalidation | 67 |
| Figure 17: La validation | 69 |
| Figure 18 : Principe de la validation de nettoyage | 76 |
| Figure 19 : Eléments à rassembler pour toute méthode de groupage..... | 79 |
| Figure 20 : Détermination du taux de recouvrement..... | 95 |
| Figure 21 : Mise au point et optimisation des techniques de prélèvement et analytique | 112 |
| Figure 22 : Mise au point du prélèvement par rinçage supplémentaire | 113 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| Tableau 1: Origines de la contamination microbienne chez l'Homme | 36 |
| Tableau 2 : Classification des propretés de l'air selon les BPF..... | 39 |
| Tableau 3 : Classification selon la norme ISO 14644-1..... | 40 |
| Tableau 4 : Equivalence entre les différentes normes de classification des salles propres..... | 40 |
| Tableau 5 : Comparaison des différents types de nettoyage | 48 |
| Tableau 6 : Les différentes méthodes de nettoyage | 51 |
| Tableau 7: Efficacité du nettoyage en fonction de la nature de la surface | 54 |
| Tableau 8 : Rattachement des produits et des équipements de fabrication..... | 79 |
| Tableau 9: Définition des traceurs retenus | 80 |
| Tableau 10: Choix du traceur en fonction de la nettoyabilité | 81 |
| Tableau 11 : Avantages et Inconvénients d'une méthode de groupage..... | 83 |
| Tableau 12 : Niveaux de criticité des équipements | 85 |
| Tableau 13 : Criticité globale des équipements..... | 85 |
| Tableau 14 : Importance des prélèvements à effectuer en fonction de la criticité de l'équipement | 86 |
| Tableau 15 : Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvement..... | 100 |
| Tableau 16 : Caractéristiques des méthodes d'analyse physicochimiques | 102 |
| Tableau 17 : Avantages, Inconvénients et Applications des différentes méthodes d'analyse | 104 |

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CIP : Clean In Place

COP : Clean Out Place

DRIRE : Direction Régionale de L'industrie, de la Recherche et du Développement

FDA : Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practices

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

LD: Limite de Détection, Seuil de Détection (SD)

LQ: Limite de Quantification, Seuil de Quantification (SQ)

MACO : Maximum Allowable Carry Over

NEP : Nettoyage En Place

PDV : Plan directeur de validation

ppm : partie par million

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification des Performances

TOC : Total Organic Carbon, Carbone Organique Total (COT)

VMP : Validation Master Plan, Plan Directeur de Validation (PDV)

ZAC : Zone à Atmosphère contrôlée

INTRODUCTION

Le marché pharmaceutique constitue un enjeu économique majeur : en 2003, la consommation mondiale de médicaments a pratiquement atteint 500 milliards de dollars US, en progression de 9% par rapport à l'année précédente.

Les industries pharmaceutiques doivent s'adapter à différentes évolutions [1] :

EVOLUTION DES BESOINS

Le niveau d'exigence de la qualité requise pour les produits de santé continue de croître au fur et à mesure de l'évolution des connaissances scientifiques, et cherche à garantir l'absence de risque lié au produit. Le principe de précaution s'applique aussi au médicament, et seul un système d'assurance de la qualité intégrant l'analyse des risques et une traçabilité totale des opérations, peut aujourd'hui autoriser la libération d'un produit sur le marché.

EVOLUTION DES TECHNOLOGIES DE PRODUCTION

La recherche de nouvelles molécules actives est sortie du champ traditionnel de la modélisation moléculaire chimique pour aborder les domaines de la biotechnologie, de la génétique et des nanotechnologies. En conséquence, les moyens mis en œuvre pour produire les médicaments doivent :

- garantir la qualité du produit manufacturé, et assurer qu'aucun contaminant externe n'a pu venir modifier les propriétés du médicament. Cela comprend de privilégier les circuits fermés, ne laissant aucun contact du produit avec l'environnement externe, de limiter les interventions humaines sources de contaminations, et de favoriser les automatismes,
- assurer la meilleure productivité, c'est-à-dire avec des matériels qualifiés et fiables, procurant les meilleurs rendements, faisant appel à du personnel plus qualifié et formé à ces nouvelles technologies,
- assurer la sécurité du produit, mais aussi de l'Homme et de l'environnement.

EVOLUTION DU CADRE REGLEMENTAIRE

On constate une unification des exigences internationales, avec des élévations vers le haut des niveaux de qualité requis. Les textes ont entériné le passage des systèmes de contrôle de la qualité, à l'assurance de la qualité, et aujourd'hui à la maîtrise des risques.

L'industrie pharmaceutique est également soumise aux contraintes réglementaires liées à la nature de son activité en regard de la sécurité et du respect de l'environnement. Elle

relève de la législation concernant les établissements classés, soumis à déclaration ou autorisation de la DRIRE et doit recevoir une autorisation d'exploiter de ses inspecteurs.

CONSEQUENCES SUR LES MOYENS DE MAITRISE DE LA CONTAMINATION

L'ensemble de ces évolutions a conduit à une augmentation des moyens mis en œuvre pour éviter la contamination.

Le nettoyage occupe une position clé dans la lutte contre les risques de contamination croisée (chimiques, microbiologiques et particulaires) des médicaments. Il intervient à chaque étape du processus de fabrication, et il est, par conséquent, garant de la qualité du produit fabriqué. Il est primordial pour l'entreprise d'optimiser ses propres procédés de nettoyage, et ce aussi bien au niveau de la conception des procédures que dans leur application, car tout procédé de nettoyage non maîtrisé entraîne inévitablement une augmentation des coûts de production.

Ce travail expose en premier lieu les différents modes de contamination et les moyens mis en œuvre pour les éviter, puis nous détaillerons les pré requis à la validation de nettoyage pour enfin détailler son principe, et l'illustrer par un exemple concret d'application dans l'industrie pharmaceutique à une centrale de pesées.

PREMIERE PARTIE :

LA MAITRISE DE LA

CONTAMINATION

CHAPITRE 1. LA CONTAMINATION

1. LES TYPES DE CONTAMINANTS

Les contaminants sont classés en 3 catégories [2,3] :

1.1. Contamination particulaire

Il s'agit des particules inertes, poussières, fibres et toutes les substances qui n'entrent pas dans la composition du produit fabriqué. Ces contaminants ont plusieurs origines : tellurique, usure des équipements et des machines, humaine, procédés de fabrication... Pour une taille de particules donnée, la contamination particulaire est mesurée en nombre de particules par unité de volume. Cette mesure est réalisée à l'aide d'un compteur de particules utilisant le phénomène physique de diffusion de la lumière.

1.2. Contamination microbiologique.

Ce type de contamination regroupe l'ensemble des organismes vivants tels que les levures, moisissures, bactéries, virus. Dans des conditions favorables (température, humidité, pH, milieu nutritif,...), ils ont la propriété de se multiplier très rapidement et de former des biofilms. La quasi-totalité des microorganismes présents dans l'environnement sont fixés sur des surfaces ou des particules. L'identification et le comptage de la contamination microbiologique peuvent être réalisés à l'aide de différentes techniques. La méthode par culture cellulaire, sur un milieu gélosé adapté au microorganisme recherché, est la plus courante. Dans ce cas, le dénombrement est réalisé directement par comptage des unités formant colonies (UFC).

1.3. Contamination chimique

Il peut s'agir des principes actifs, produits intermédiaires, excipients ou agents de nettoyage de concentration plus ou moins importante.

La **contamination croisée** concerne souvent la contamination chimique : il s'agit en effet de l'apport involontaire d'un produit ou de l'un de ses composants dans un autre produit, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un équipement par exemple.

On distingue 2 types de contamination croisée [3] :

- contamination **successive** : lors de la fabrication successive de deux produits différents sur le même équipement,
- contamination **simultanée** : lors de la fabrication simultanée de deux produits différents dans des zones voisines.

La contamination croisée peut concerner :

- * les matières premières
- * les articles de conditionnement
- * les produits semi-finis
- * les produits finis
- * les documents

2. **IMPORTANCE DU RISQUE DE CONTAMINATION**

L'importance du risque varie selon [14] :

- Le **type de contaminant** : les contaminants peuvent être classés par criticité décroissante :
 - les contaminants critiques incluent les produits les plus dangereux, on y trouve les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant par exemple des organismes vivants, certaines hormones, les cytotoxiques ou d'autres médicaments hautement actifs à faible dose (pénicilline),
 - les contaminants majeurs comprennent les substances susceptibles d'engendrer des effets indésirables à des doses plus élevées que les contaminants critiques, et susceptibles d'engendrer des interactions médicamenteuses,
 - les contaminants mineurs : cette catégorie regroupe les substances dénuées de toxicité et n'affectant pas les caractéristiques ni la stabilité du médicament. [3]
- Le degré de **sensibilité des récepteurs** : la criticité d'un récepteur varie selon :
 - L'état d'avancement dans le processus de fabrication : une matière première ou un produit intermédiaire sont souvent plus sensibles que le produit fini,
 - La stabilité ou la compatibilité du principe actif avec les agents contaminants.
 - Le type de produit contaminé : les médicaments pour lesquels une contamination croisée revêt une importance majeure sont les médicaments injectables et les médicaments administrés à fortes doses ou pendant une longue période. [4]

3. LES SOURCES ET VECTEURS DE LA CONTAMINATION

Les vecteurs de la contamination sont multiples [3,5] :

3.1. Les personnes

La contamination générée par une personne est très importante : le nombre de particules émises par minute peut varier d'environ 100 000 au repos à 30 millions en forte activité.

3.2. Les emballages

La contamination peut provenir des contenants pour matières premières, de mauvaises conditions de stockage, ou de manipulations sans précaution ni protection.

3.3. Le matériel de production

- ➲ Le matériel de **fabrication** et de **conditionnement** : la contamination peut être due à un défaut de nettoyage, de désinfection, un mauvais rinçage ou encore une altération de la surface lorsque les matériaux ne sont pas adaptés à l'activité (usure et frottement des pièces qui émettent des particules),
- ➲ Le matériel de **transfert des produits et des fluides** : la contamination est due à une altération des surfaces ou à un mauvais nettoyage,
- ➲ Le matériel de **manutention** : utilisation du même matériel de manutention pour divers produits ou diverses zones,
- ➲ Le matériel de **nettoyage** ou de **désinfection** (lingettes, brosses, évier,...) : utilisation de matériel inadapté, pas de nettoyage intermédiaire du matériel.

3.4. Les fluides du process

L'eau utilisée dans la fabrication et de nettoyage, les liquides divers comme les détergents, les fluides constituant les garnitures, les lubrifiants, graisses nécessaires au fonctionnement des pièces et qui se prêtent aisément à la prolifération bactérienne, ainsi que les gaz, par exemple l'air comprimé.

3.5. L'environnement

Il s'agit de l'**air ambiant**, qui peut véhiculer des poussières, gaz, aérosols ou organismes à partir des matières premières et produits en cours de fabrication, du personnel et du matériel environnant, mais aussi le **sol**, le **plafond**, les **surfaces**,...

4. LES RECEPTEURS DE LA CONTAMINATION

Les récepteurs sont, selon les BPF, « essentiellement constitués par les composants et les différentes présentations pharmaceutiques en cours de préparation, en vue d'en faire un médicament administrable ». Il s'agit donc :

- ➲ des matières premières
- ➲ des articles de conditionnement primaire
- ➲ des produits intermédiaires semi-finis
- ➲ des produits fini ou produit vrac

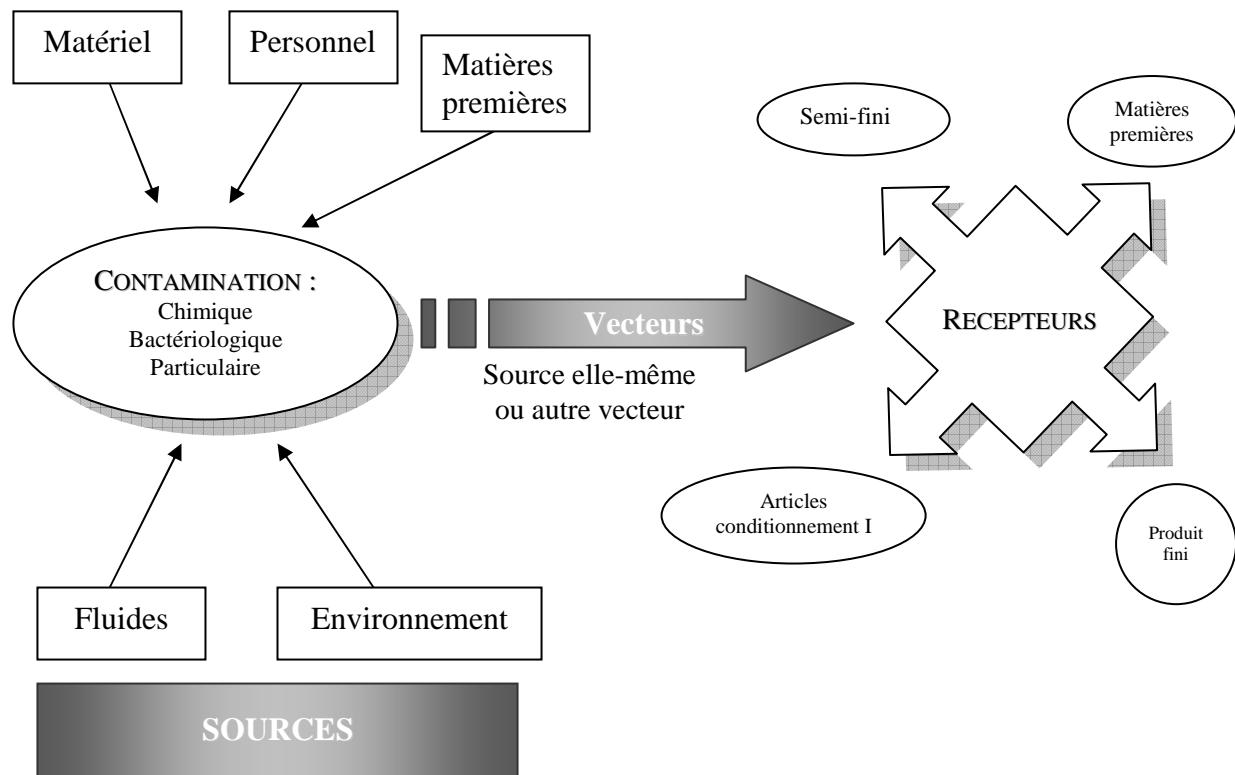


Figure 1: Processus de contamination

5. LA CONTAMINATION EN PRODUCTION

Sur un site de production, la contamination croisée peut avoir lieu à différentes étapes décrites dans la figure 2 [14] :

Au niveau de la **fabrication** en elle-même, la contamination peut provenir :

- Des matières :
 - * Erreur sur les matières premières approvisionnées,
 - * Mauvais aiguillage des matières dans les ateliers,
 - * Erreur sur les matières premières pesées,
 - * Utilisation de matériel sale,
 - * Nettoyage des locaux non conforme,
 - * Transport d'un contaminant issu d'un autre atelier.
- Des documents :
 - * Mélange de documents entre plusieurs lots successifs ou entre des lots produits dans les différents ateliers,
 - * Le document « volants » : ticket de pesée, étiquettes, fiches de suivi,... peuvent être facilement perdus ou mélangés.

Au niveau du **conditionnement**, la contamination provient :

- * d'erreurs sur les articles de conditionnements approvisionnés
- * de l'utilisation de matériel sale
- * d'un nettoyage des locaux non conforme
- * de la présence de contaminants issus d'un autre atelier

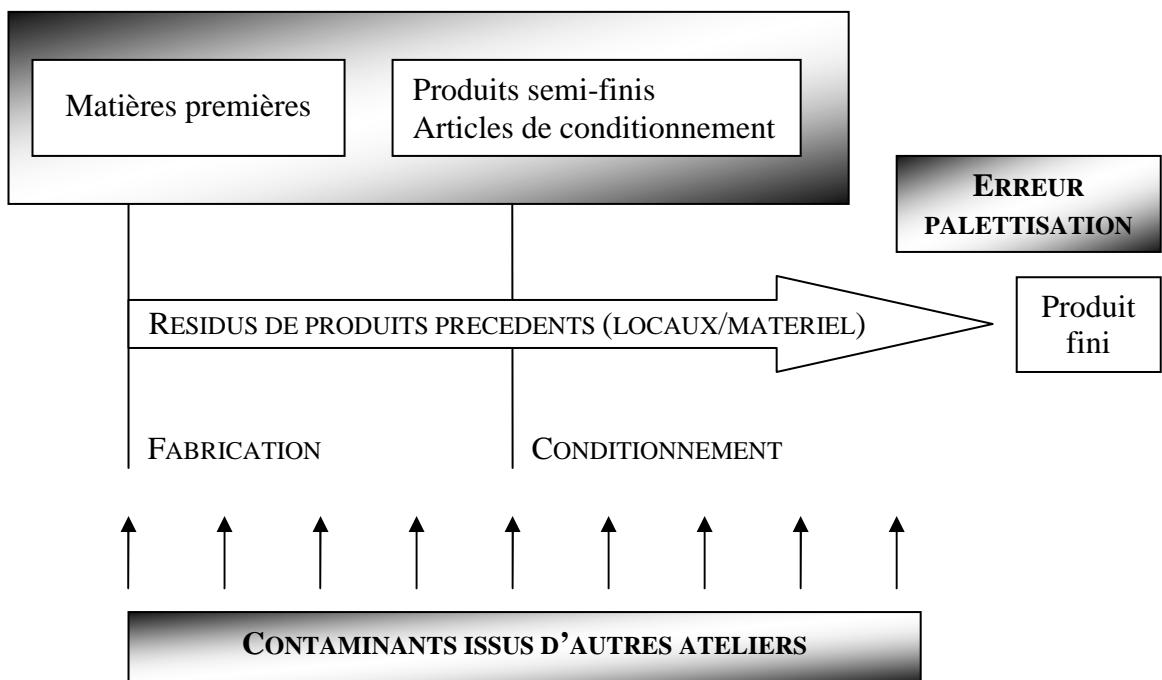


Figure 2: Les sources de contamination croisée en production

CHAPITRE 2. LA MAITRISE DE LA CONTAMINATION

1. APPROCHES DE MANAGEMENT ET D'ORGANISATION

Le modèle Iceberg (figure 3) met en évidence l'enchaînement cause/effets aboutissant à la contamination [4] :

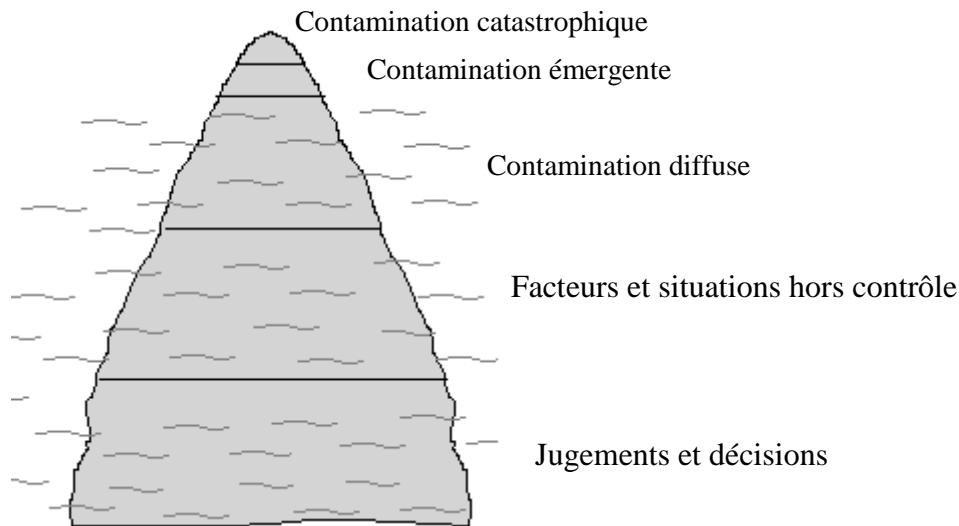


Figure 3 : Modèle iceberg

La partie visible de l'iceberg correspond à la **contamination émergente**, dont les effets ou le niveau sont facilement détectés par les acteurs (fournisseur/client, public, malade, service de contrôle...).

Au sommet de cette partie visible, la **contamination catastrophique** représente les effets majeurs (perte importante de rendement d'un produit fabriqué mettant en péril les résultats d'une entreprise, maladie étendue ou décès,...).

La **contamination diffuse** constitue le niveau accepté ou subi pour lequel les actions correctives ne sont pas envisagées, du moins à court terme.

Encore moins visibles sont les **facteurs et situations hors contrôle** : ce sont les éléments matériels qui peuvent contribuer à entraîner une contamination. Ils peuvent être actifs ou latents. Ces facteurs résultent de deux grands groupes de jugements et décisions :

- ➲ Les **jugements et décisions de réflexion**, qui interviennent lors de la conception des locaux et des méthodes. Les décisions résultent souvent de compromis, dont chacun porte un « poids de contamination » susceptible d'alimenter un facteur ou une situation pouvant évoluer vers un dysfonctionnement.
- ➲ Les **jugements et décisions d'exécutions**, qui concernent le personnel d'exploitation. On y retrouve, entre autres, les opérateurs qui doivent suivre les procédures et consignes établies. Des déviations volontaires ou non, induites par l'incompréhension ou l'interprétation, sont généralement observables.

Ces jugements et décisions étant des compromis, la partie « jugements et décisions » de l'iceberg ne sera jamais nulle, il restera donc toujours une partie émergée.

Les deux principes d'approches de la maîtrise de la contamination sont donc les suivants :

- ➲ **Par prévention**, en agissant sur les parties les plus importantes du « ventre » de l'iceberg, qui sont les situations hors contrôle et les jugements et décisions. Ici, l'objectif est de diminuer la probabilité d'évoluer vers des problèmes plus importants. Cela commence dès la gestion de projet pour la planification d'une zone à environnement contrôlé.
- ➲ **Par correction**, lors de l'apparition des conséquences de la contamination émergente : la correction agit en général sur les causes immédiates sans atteindre les causes lointaines ; cela revient à limer le sommet de l'iceberg sans affecter la masse qui fera à nouveau émerger une partie aussi importante qu'avant ; la probabilité d'observer une nouvelle contamination émergente reste au même niveau.

2. **MAITRISE PREVENTIVE DE LA CONTAMINATION : APPROCHE DES 5M**

La détection des contaminations, en particulier des contaminations croisées, est difficile et les contrôles qualité ne permettent pas toujours de les détecter : en effet, les quantités de produit contaminant et de produit contaminé sont souvent très faibles et ces produits peuvent passer au travers des mailles du contrôle statistique effectué sur les prélèvements.

C'est pourquoi il est primordial de maîtriser la contamination avant son apparition ; l'objectif est de maîtriser la contamination mais aussi de protéger l'opérateur.

L'approche classique dite des 5M permet d'identifier les paramètres à maîtriser pour fabriquer un produit avec le niveau de propreté requis ; le schéma suivant prend en compte une dimension complémentaire : le management [2,3].

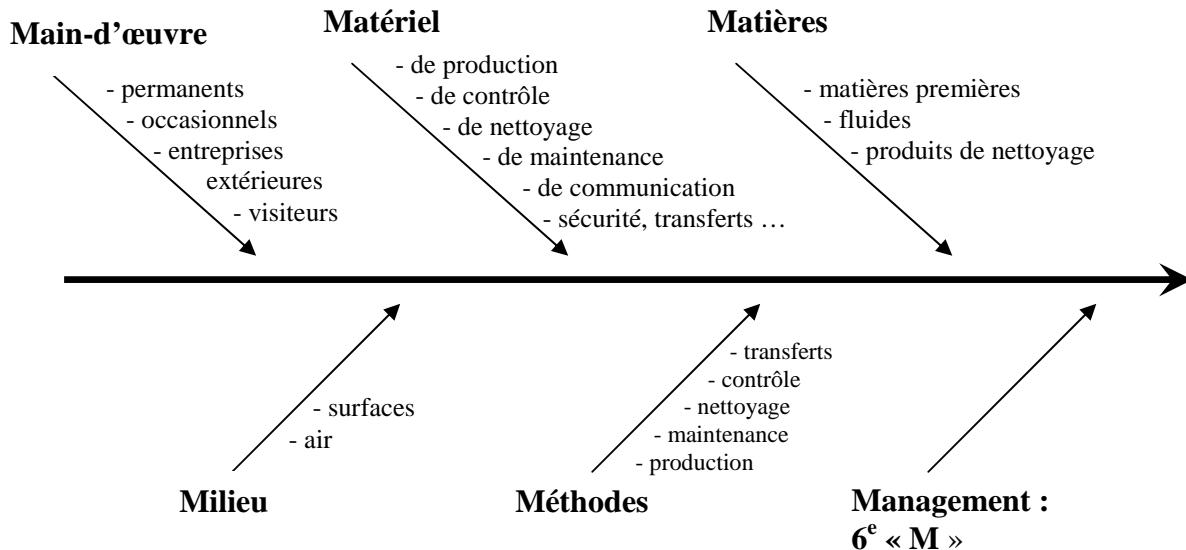


Figure 4: Approche de la maîtrise de la contamination par les « 5M »

2.1. La main-d'œuvre

Par leur formation, leur tenue et leur comportement, les opérateurs participent à diminuer les risques de contaminations [3,14] :

2.1.1. Sensibilisation à l'assurance qualité et aux BPF

Le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) exprime clairement la nécessité d'assurer à tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et/ou de contrôle :

- des formations **de base** sur les concepts de l'assurance qualité et des BPF,
- des formations **appropriées** aux tâches qui leur sont attribuées,
- une formation spéciale pour les personnes travaillant dans des zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier,
- des formations aux **techniques de nettoyage**.

Lorsque des personnes extérieures à l'entreprise sont amenées à y pénétrer, elles devront recevoir une information au sujet de l'hygiène personnelle et des exigences concernant les vêtements protecteurs. Elles devront obligatoirement être accompagnées.

2.1.2. Habillage du personnel

Une personne renouvelle en 4 jours une surface de peau équivalente à 1,75 m². A cette contamination, il faut ajouter cheveux, poils et pellicules, et les aérosols émis en toussant. La peau peut héberger de 100 à 100 000 bactéries par cm² et la salive comporte 100 millions de bactéries par gramme. Il est donc indispensable, en environnement contrôlé, de contenir cette contamination. Le port de **vêtements** adaptés remplit donc un premier rôle de barrière à l'émission de ces contaminants, avec des degrés d'efficacité ajustés à la sensibilité des produits à préserver [8].

Dans le même temps le vêtement ne doit pas recontaminer l'atmosphère comme ce serait le cas avec les textiles classiques (coton, polycoton). Des procédures relatives à l'habillage du personnel doivent être comprises et observées de façon stricte. Elles précisent :

- les règles d'habillage dans les vestiaires,
- les habillages zone grise et zone blanche,
- les fréquences de changements de tenue,
- l'entretien des tenues,
- les changements de tenue en fonction des zones.

| Origine | Contamination |
|--------------------|-----------------------------------|
| Mains | 100 à 1000 / cm ² |
| Cuir chevelu | 1 million / cm ² |
| Aisselles | 1 à 10 millions / cm ² |
| Front | 10 à 100 000 / cm ² |
| Sécrétions nasales | 10 millions / g |
| Salive | 100 millions / g |
| Matières fécales | > 100 millions / g |

Tableau 1: Origines de la contamination microbienne chez l'Homme

2.1.3. Les règles de comportement et d'hygiène

Il est interdit de boire, manger, mâcher, fumer, de garder de la nourriture, des boissons, des médicaments personnels dans les zones où la qualité du produit pourrait en être affectée.

Le **lavage des mains** est une étape simple mais des plus importantes pour éviter la contamination du produit et la contamination par le produit. Il est obligatoire à chaque

entrée/sortie de zone à atmosphère contrôlée. Les BPF précisent que « le contact entre les mains de l'opérateur et les produits doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits ».

2.2. Le milieu

2.2.1. Les locaux

De façon générale, les BPF préconisent l'utilisation de locaux conçus pour diminuer les risques d'erreurs, éviter les confusions et les contaminations croisées et permettre un nettoyage et un entretien efficaces. Seront privilégiés des surfaces de sols, cloisons et plafonds lisses, non poreuses et présentant le moins d'aspérités possible. La nature du revêtement tiendra compte des produits manipulés pour s'affranchir des risques d'adsorption par réaction chimique [6].

Les principes sont les suivants :

2.2.1.1. *Limiter l'entrée des contaminants*

Il s'agit d'établir des **barrières anti-contamination** autour de l'activité à protéger. La zone la plus à risques est l'environnement immédiat de fabrication du produit. La contamination particulaire étant essentiellement véhiculée par l'air ambiant, il faudra veiller à une **circulation et un traitement de l'air** suffisant. Les **cascades de pressions** permettent d'éviter l'entrée des contaminants.

La zone propre devra être **fermée** pendant toutes les opérations de production, conditionnement, etc.

Il faudra en outre mettre en place, par exemple, un **sas personnel** permettant à l'opérateur de revêtir une tenue spécifique de manière à limiter la contamination microbienne et particulaire. D'une manière générale, l'organisation et l'implantation des locaux doit permettre le respect et la gestion des flux matières et personnel. [3,5]

A. L'organisation des unités de production

Le flux des matières doit suivre le principe de la **marche en avant**. Il concerne les articles de conditionnement et les matières premières. Il consiste à séparer les flux entrant et sortant du lieu de stockage vers les ateliers de production.

Le flux personnel, qui va des vestiaires au poste de travail, ne doit pas comporter de portion commune avec le flux des matières.

Les flux devront être organisés selon le schéma suivant :

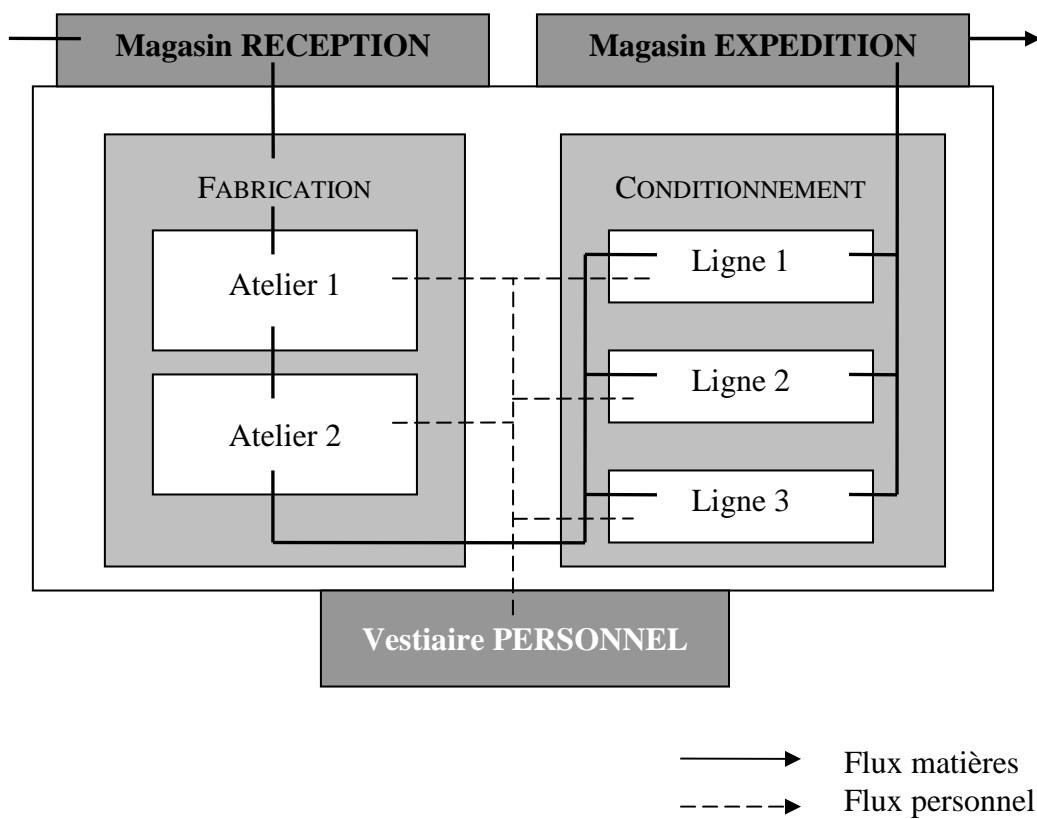


Figure 5: Organisation des unités de production

B. Le traitement de l'air

L'une des principales techniques pour protéger une activité est la mise en place d'une zone à atmosphère contrôlée, décrite dans les BPF comme une « Zone dont le contrôle de la contamination particulière et microbienne dans l'environnement est définie et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes ». Ce type d'installation est obligatoire notamment dans le cas de la fabrication des médicaments stériles. [7]

Il s'agit d'un environnement d'un niveau de propreté connue et maîtrisé en terme de types et nombres de contaminants.

Elle est constituée :

- d'une **enceinte** ou enveloppe spécifique pour délimiter l'espace,
- d'un système de **traitement de l'air** pour la filtration, le maintien d'une surpression ou d'une dépression, la maîtrise de la température et de l'hygrométrie,
- de **procédures** d'entrée et de sortie pour les personnes, les matériels et les matières.

Pour les salles propres, les recommandations des BPF mentionnent l'existence de 4 **classes d'empoussièvement**, de A à D. Il est précisé que les classes d'empoussièvement doivent être atteintes suivant 2 états d'occupation : au repos et en activité, pour 2 tailles de particules (0,5 et 5,0 µm). Le standard ISO 14644-1, « Classification de la propreté de l'air », est aussi utilisé pour la classification des salles propres. Il définit 9 classes d'empoussièvement. Les tableaux suivant détaillent et relient les caractéristiques de chaque zone (A à D selon les BPF et Iso 1 à 9) [4,9] :

| CLASSE BPF | | A | B | C | D |
|---|---|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Concentrations particulières au repos | Nombre maximal de particules ($d < 0.5 \mu\text{m}$) par m^3 | 3 500 | 3 500 | 350 000 | 3 500 000 |
| | Nombre maximal de particules ($d \geq 5 \mu\text{m}$) par m^3 | 0 | 0 | 2 000 | 2 000 |
| Concentration Particulières en activité | Nombre maximal de particules ($d < 0.5 \mu\text{m}$) par m^3 | 3 500 | 350 000 | 3 500 000 | Non défini (c) |
| | Nombre maximal de particules ($d \geq 5 \mu\text{m}$) par m^3 | 0 | 2 000 | 2 000 | Non défini (c) |
| Contamination microbiotique (Limites recommandées) en activité | Air: ufc/m^3 Boîtes de Pértri D90mm : $\text{ufc}/4\text{heures}$ Gélose de contact D 55mm : ufc/plaque Empreintes de gant (5 doigts) : ufc/gant | < 1 < 1 < 1 < 1 | 10 5 5 5 | 100 50 25 5 | 200 100 50 50 |

Tableau 2 : Classification des propretés de l'air selon les BPF

| Numéro de classification | Concentration maximales admissibles (particules / m ³ d'air) | | | | | |
|--------------------------|---|--------|---------|------------|-----------|---------|
| | en particules de taille égale ou supérieur à celle donnée ci-dessous | | | | | |
| ISO (N) | 0,1 µm | 0,2 µm | 0,3 µm | 0,5 µm | 1 µm | 5 µm |
| Classe ISO 1 | 10 | 2 | - | - | - | - |
| Classe ISO 2 | 100 | 24 | 10 | 4 | - | - |
| Classe ISO 3 | 1 000 | 237 | 102 | 35 | 8 | - |
| Classe ISO 4 | 10 000 | 2370 | 1 020 | 352 | 83 | - |
| Classe ISO 5 | 100 000 | 23 700 | 10 200 | 3 520 | 832 | 29 |
| Classe ISO 6 | 1 000 000 | 237 00 | 102 000 | 35 200 | 8 320 | 293 |
| Classe ISO 7 | - | - | - | 352 000 | 83 200 | 2 930 |
| Classe ISO 8 | - | - | - | 3 520 000 | 832 000 | 29 300 |
| Classe ISO 9 | - | - | - | 35 200 000 | 8 320 000 | 293 000 |

(ufc = unité formant colonie)

Tableau 3 : Classification selon la norme ISO 14644-1

| Nbre de part $\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$ (environ) | Nbre de part $\geq 0,1\mu\text{m}/\text{m}^3$ (environ) | EN ISO 14644-1 1996 | BPF / GMP |
|---|---|---|-----------|
| | 10 | ISO 1 | |
| 1 | 35 | | |
| 4 | 100 | ISO 2 | |
| 10 | 350 | | |
| 35 | 1 000 | ISO 3 | |
| 100 | 3 500 | | |
| 353 | 10 000 | ISO 4 | |
| 1 000 | 35 000 | | |
| 3 530 | 100 000 | ISO 5 | A et B |
| 10 000 | 350 000 | | |
| 35 300 | 1 000 000 | ISO 6 | |
| 100 000 | | | |
| 353 000 | | ISO 7 | C |
| 1 000 000 | | | |
| 3 530 000 | | ISO 8 | D |
| 10 000 000 | | | |
| 35 300 000 | | ISO 9 | |

Tableau 4 : Equivalence entre les différentes normes de classification des salles propres

Les cinq parties du système de traitement d'air sont :

1) La **filtration** de l'air

Elle a pour objet de :

- ▶ Préserver la salle propre de la contamination extérieure,
- ▶ Éliminer la génération des contaminants intérieurs (process, produit, équipements, personnel),
- ▶ Préserver la qualité de l'air rejeté (un autre filtre est placé au niveau de la reprise d'air lorsque les matières employées sont particulièrement toxiques).

Le nombre et la qualité des étages de filtration seront fonction des résultats à obtenir. Ils pourront être disposés soit en sortie de la centrale de traitement de l'air, soit au niveau de l'arrivée d'air des zones de production, ce qui permettra d'avoir différents niveaux de filtration pour une même centrale.

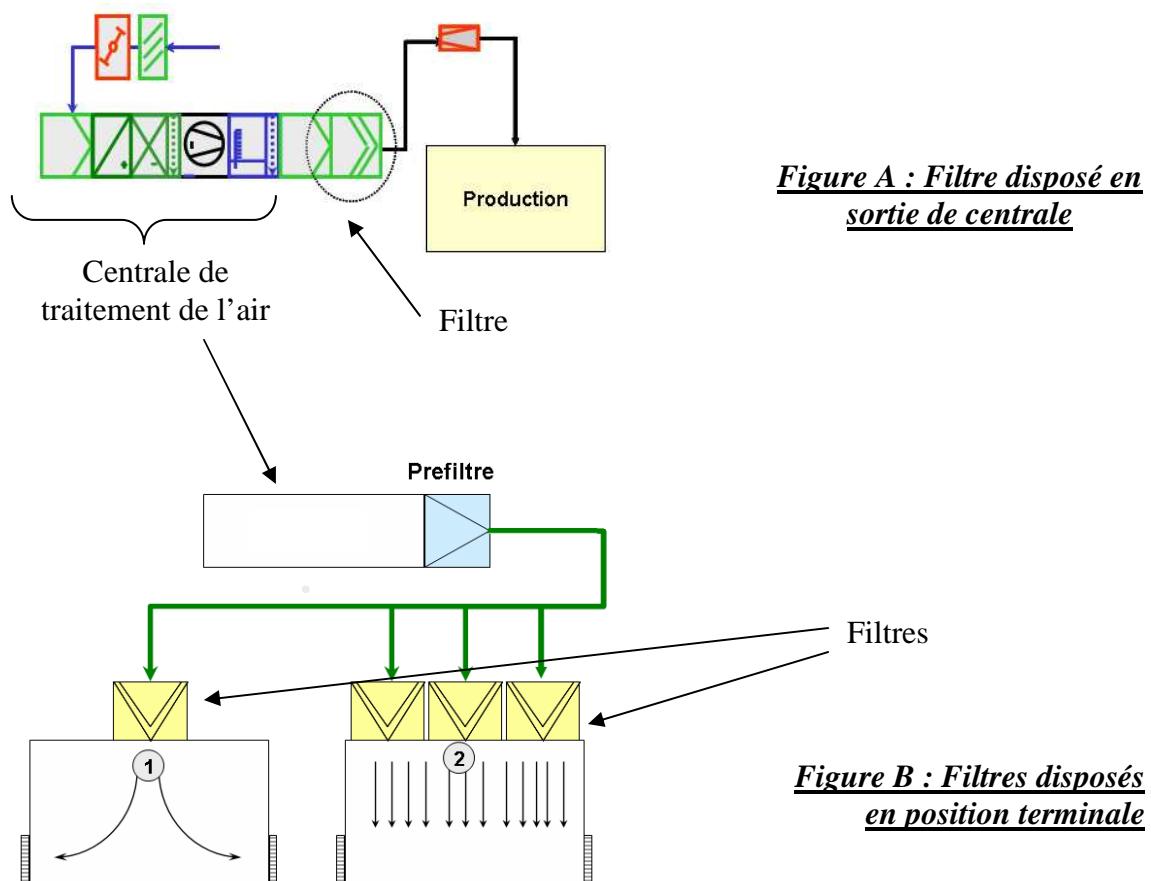


Figure 6: Disposition des filtres dans les centrales de traitement d'air

En zone blanche, les filtres utilisés sont des filtres HEPA (Hight Efficiency Particulate Air Filter) qui retiennent 99,97% des particules de taille supérieure à 0,3 µm.

2) La diffusion de l'air

Elle permet d'assurer la **captation et l'évacuation des contaminants internes**. Deux techniques de diffusion sont utilisées :

- Le régime **turbulent**, qui est une diffusion par **dilution de la contamination** au travers de caissons plafonniers ou de plafonds diffuseurs perforés. Il concerne les classes supérieures ou égales à ISO 6.

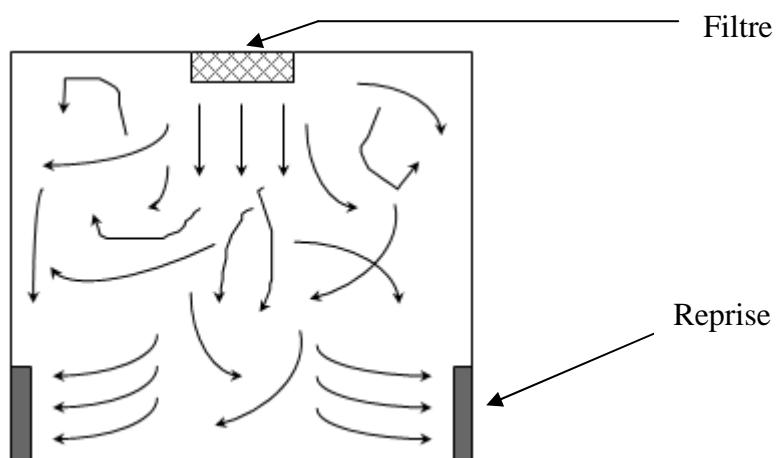


Figure 7: Ecoulement de l'air en régime turbulent

- Le régime **laminaire** permet une diffusion par effet piston, au travers de flux unidirectionnels verticaux ou horizontaux diffusant une veine d'air en écoulement pseudo-laminaire à une vitesse de 0,3 à 0,6 m/s. L'effet piston pousse en avant les contaminants vers la reprise, qui doit être dans la mesure du possible, de même section que le soufflage pour respecter la laminarité. Il concerne les classes inférieures ou égales à ISO 5.

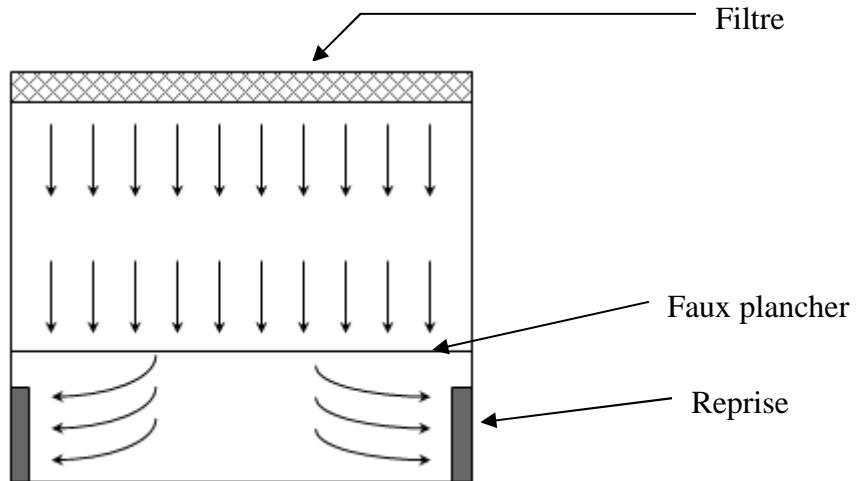


Figure 8: Ecoulement de l'air en régime laminaire

3) La surpression/dépression

En général, on maintiendra une cascade de pression positive de la zone propre vers l'extérieur pour éviter l'introduction d'air non filtré dans les salles propres. Cette surpression se crée physiquement par l'apport d'un volume d'air neuf supérieur au volume d'air repris. La valeur la plus courante de surpression est de 10 à 20 Pascals.

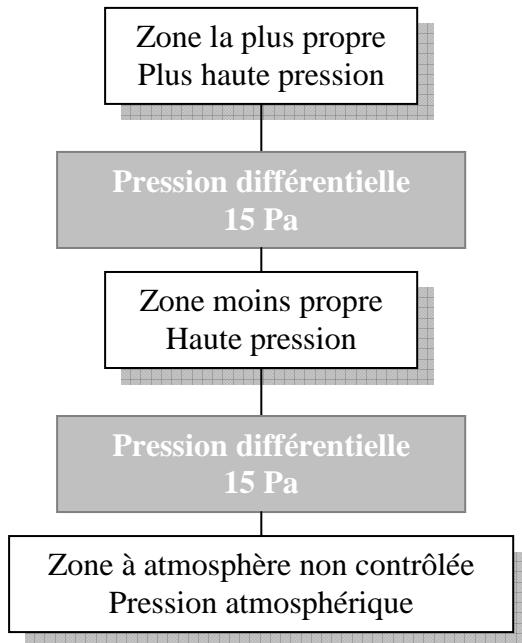


Figure 9 : Principe des cascades de pression

4) Le taux de brassage

Le traitement d'air des salles propres nécessite un brassage d'air important, dont le rapport entre débit soufflé et le volume de l'enceinte est appelé taux de brassage. Il peut être assuré par de l'air neuf, de l'air recyclé avec apport d'air neuf, ou de l'air recyclé uniquement. Sa valeur dépend de la classe d'empoussièremet souhaitée et de la quantité de contaminants à évacuer.

5) Le contrôle physique des conditions de l'air

Le traitement de l'air doit assurer le maintien en température et en humidité de l'ambiance. Ces conditions déterminent un débit d'air minimal de soufflage.

2.2.1.2. *La séparation des différentes productions*

La séparation peut être faite dans le **temps**, c'est-à-dire selon le principe du travail par **campagnes**, ou dans **l'espace** : elle peut être exigée dans certains cas (pénicillines, vaccins vivants, autres produits biologiques) : les **secteurs de fabrication** devront être subdivisés en autant de locaux que d'activités simultanées incompatibles entre elles au regard des conditions environnementales et des risques de contamination croisée [6].

2.2.1.3. *Empêcher la sortie des contaminants*

Cet objectif est atteint par la mise en place de **sas** pour le personnel ainsi que pour les produits finis et les déchets. Il ne doit y avoir aucune ouverture directe de la zone à atmosphère contrôlée vers des zones à atmosphère non contrôlée (air extérieur).

Les précautions à prendre seront d'autant plus importantes que les produits sont actifs, ont des effets allergisants ou qu'ils nécessitent une propreté bactériologique très poussée.

2.2.2. Le traitement de l'eau

Il faudra aussi veiller à la qualité de l'eau entrant en contact avec les produits et les équipements. Les BPF précisent que l'eau doit être stockée le moins longtemps possible, et distribuée de préférence par une circulation constante (boucle) maintenue à plus de 70°C.

2.2.3. La température

Elle devra être contrôlée et rester confortable afin de ne pas incommoder les opérateurs dans la réalisation de leurs tâches.

2.3. Le matériel et les matières

Comme pour les locaux, le **matériel de production** devra être spécifiquement conçu en fonction de sa destination et choisi pour faciliter le nettoyage et permettre une inspection visuelle afin de vérifier sa propreté en routine. Dans la mesure du possible, les surfaces devront être faites de matériaux non réactifs et lisses, permettant une meilleure action des agents désinfectants par rapport à une surface poreuse où les microorganismes peuvent trouver des niches les protégeant partiellement ou totalement des actions mécaniques et chimiques.

L'organisation du matériel de production devra être adaptée de manière à éviter au maximum les risques de confusions ou de contamination.

Concernant le **matériel de maintenance**, les BPF stipulent qu'il « ne doit présenter aucun risque pour les produits ».

Enfin, le **matériel de nettoyage** ne doit pas être une source de contamination. Il devra être qualifié au même titre que le matériel de production ; cette qualification sera traitée dans la partie des prérequis à la validation de nettoyage.

Les **matières**, qu'il s'agisse des matières premières, semi-finis, produits finis ou articles de conditionnement, devront être stockés de manière à éviter les confusions et les contaminations, c'est-à-dire dans des contenants bien fermés et identifiés.

2.4. Les méthodes

En règle générale, des méthodes de travail inadaptées ou incontrôlées risquent d'augmenter les possibilités de contamination des produits fabriqués. La contamination finale sera d'autant plus faible que les précautions prises pendant les manipulations sont importantes : tous les stades de la production et du nettoyage sont donc concernés.

Les **procédures de travail et de nettoyage** appartiennent au système documentaire de l'entreprise, leur respect assure la reproductibilité des activités et garantit la qualité des produits. Les méthodes de nettoyage devront être validées pour prouver leur efficacité et leur reproductibilité.

2.5. Le management

Le personnel doit être **motivé** et **formé** de manière spécifique. Le facteur humain est un élément fondamental pour la réussite de la maîtrise de la contamination. Le rôle de l'encadrement est donc primordial dans l'élaboration, l'animation et le suivi de la formation du personnel. La réussite passe nécessairement par **l'implication de la hiérarchie** à créer un climat favorable à la qualité, dans une perspective d'amélioration continue et de progression. [3,8]

L'attitude du personnel dépend essentiellement du comportement de ses dirigeants. Une volonté personnelle, une détermination de la hiérarchie à atteindre les objectifs fixés, influencera d'une manière positive le succès de la formation et son application sur le terrain.

3. MAITRISE CURATIVE DE LA CONTAMINATION : LE NETTOYAGE

3.1. Les 10 règles d'or du nettoyage [9]

- ❶ Le processus de nettoyage doit être compatible avec l'activité protégée et avec la classe d'air de la zone (choix et qualification des moyens matériels en fonction),
- ❷ Le processus de nettoyage doit respecter les surfaces à nettoyer (pas d'abrasifs, choix des agents de nettoyage),
- ❸ Le nettoyage est un processus d'élimination, non de dilution ou d'étalement (pas de balais à fibres pour dépoussiérer, usage restreint des gaz comprimés pour décontaminer ; toujours éliminer les solutions souillées après un lavage),
- ❹ Le processus de nettoyage doit éliminer plus de contamination qu'il n'en engendre,

- ⑤ Le processus de nettoyage ne doit pas transférer de contamination d'une zone vers une autre (séparation des flux, spécialisation des matériels par atelier, essuyeurs à usage unique),
- ⑥ Le processus de nettoyage est réalisé des zones les plus sensibles à la contamination (le plus critique) vers les zones les moins sensibles à la contamination (du procédé vers les surfaces générales et des classes les plus propres vers les classes les moins propres),
- ⑦ Le processus de nettoyage va du moins « sale » vers le plus « sale » (si cette proposition entre en conflit avec la proposition 6, la proposition 6 prévaut),
- ⑧ Le processus de nettoyage dans une même zone est effectué dans le sens général des flux d'air,
- ⑨ Le processus de nettoyage doit correspondre strictement au mode opératoire décrit dans une procédure, il doit être appliqué par du personnel habilité avec des moyens qualifiés,
- ⑩ Le processus de nettoyage doit correspondre aux règles de sécurité de la zone à nettoyer (risques pour les opérateurs, risques pour l'activité, risques pour l'environnement).

3.2. Les types de nettoyage

Il existe une forte tendance à réduire au maximum l'intervention de l'homme lors des nettoyages afin de minimiser le contact avec des produits dangereux et nocifs, mais également afin de pallier au manque de reproductibilité des nettoyages manuels.

Trois types de nettoyages existent :

- Le **nettoyage manuel** consiste en une élimination des résidus par une action mécanique couplée ou non à l'action chimique de produits comme les détergents et les désinfectants. Le principal avantage de ce type de nettoyage est le **ciblage des zones critiques** du matériel difficilement atteignables avec d'autres types de nettoyage. Le principal inconvénient est le **manque de reproductibilité** de la méthode.

L'efficacité de ce type de nettoyage est assurée par la bonne application par l'opérateur des procédures de nettoyage.

- Le **nettoyage semi-automatique** n'implique que très peu l'opérateur. Il s'agit d'une succession d'opérations manuelles et automatiques ; le nettoyage par machines à laver industrielles en est le meilleur exemple.
- Le **nettoyage automatique** ne nécessite aucune intervention humaine, il est réalisé par aspersion ou recirculation des fluides, et ne nécessite aucun démontage du matériel. L'enchaînement des opérations s'effectue dans des conditions prédéterminées. Ce type de nettoyage assure la **meilleure reproductibilité** mais requiert des **installations lourdes et coûteuses**.

On distingue le **nettoyage en place (clean in place)**, souvent assimilé au nettoyage automatique, qui ne requiert pas de démonter les équipements, et le nettoyage non en place (**clean out place**), qui concerne les petits équipements qui doivent être démontés et apportés dans la zone où ils seront nettoyés. Ce type de nettoyage requiert des procédures plus lourdes, pour le transfert des équipements, leur identification et leur stockage avant et après nettoyage.

| PARAMETRE | NETTOYAGE MANUEL | NETTOYAGE AUTOMATIQUE |
|---------------|---|---|
| TEMPS | Rapide Temps de latence entre les étapes peut varier | Temps élevé Temps de latence mieux contrôlé |
| FORCE | Force élevée Difficile à quantifier Non uniforme Difficilement reproduit | Force faible Difficile à quantifier Uniforme et reproduit |
| CONCENTRATION | Faibles : risque pour le personnel Détergent peu toxique | Formules plus agressives |
| TEMPERATURE | Non contrôlée, variable | Plus élevée, mieux contrôlée |

Tableau 5 : Comparaison des différents types de nettoyage [24]

L'utilisation d'**équipements dédiés** peut s'avérer nécessaire dans les cas suivants [19] :

- équipement difficile à démonter ou à nettoyer : si chaque équipement est dédié à un produit, le risque de contamination croisée est réduit au minimum puisque les différents produits ne seront pas en contact avec le même équipement. Ceci est possible uniquement lorsque le nombre de produits fabriqué est peu important ou lorsque l'on ne dédie que la pièce critique d'un équipement (par exemple la presse dans la fabrication de comprimés),
- produit difficile à nettoyer ou présentant d'importants risques pour la santé : dans ce cas, même si le produit est retrouvé sur les surfaces après nettoyage, le risque de contamination sera réduit puisque l'équipement utilisé sera spécifique à ce produit. Dans ce cas, il peut être nécessaire de dédier une ligne de production entière à la fabrication du produit contenant des actifs hautement toxiques.

3.3. La méthodologie du nettoyage

Le choix d'une méthode de nettoyage correspond le plus souvent à un compromis : en effet, les méthodes de nettoyage les plus efficaces sont souvent les plus agressives pour les surfaces et les plus contaminantes pour l'environnement.

Les technologies générales du nettoyage semi automatisé et manuel des équipements et surfaces générales, les moyens et les produits utilisés ainsi que leurs avantages et inconvénients sont détaillés dans le tableau suivant :

| Technique | Cas | Moyens les plus courants | Produit utilisé | Avantages / Inconvénients |
|-----------------|---|--|--|--|
| Dépoussiérage | Zone à atmosphère contrôlée | Aspirateur à cellule de filtration absolue, centrale d'aspiration | N/A | - Peut perturber le flux d'air - Le réseau doit être nettoyable et accessible |
| | Petites surfaces | Essuyage humide | Eau ultra pure, +/- détergent ou alcool | Vérifier les particules émises et les produits chimiques relargués |
| | Surfaces générales | | | |
| Lavage manuel | Machines mal étudiées pour le nettoyage | Soufflage | N/A | Opération très contaminante |
| | Lavage total ou partiel | <ul style="list-style-type: none"> - Balai avec textile de lavage à usage unique - Balai avec réservoir - Tissus absorbants à usage unique ou recyclables - Brosse et écouvillons synthétiques monofilaments | Détergent | Le type de détergent peut être adapté |
| | Elimination de la solution souillée | <ul style="list-style-type: none"> - Raclette mono-lame - Aspirateur à eau avec filtre "absolu" | N/A | |
| | Rinçage | <ul style="list-style-type: none"> - Lave-pont synthétique - Balai avec textile de lavage à usage unique - Balai avec réservoir | Eau ultra pure | Rinçage obligatoire pour les surfaces en contact avec le produit fabriqué |
| Désinfection | Elimination de l'eau de rinçage | <ul style="list-style-type: none"> - Raclette mono-lame - Aspirateur à eau avec filtre "absolu" | N/A | |
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Balai de lavage - Pulvérisation - Brumisation | <ul style="list-style-type: none"> - Désinfectant de contact - Désinfectant par voie aérienne | Efficace seulement sur des surfaces propres |
| Lavage mécanisé | Lavage des sols | Monobrosse - aspirateur à eau | Détergent / Décapant | |
| | | Autolaveuse | <ul style="list-style-type: none"> - Air comprimé - Eau moyenne pression - Agent de nettoyage | Laisse le sol sec |
| | Lavage des équipements ne craignant pas l'aspersion d'eau | Générateur de mousse | | |
| | | Surpresseur | Eau (volume important) | <ul style="list-style-type: none"> - Détériore certains matériaux- - Evacuation de volumes d'eau importants - Infiltration d'humidité - Projections possibles d'eau souillée |

Tableau 6 : Les différentes méthodes de nettoyage [9]

Quelques remarques :

Les techniques de **dépoussiérage** mettant en œuvre des brosses ou balais à fibres sont à proscrire sur un site de production. Ces matériels soulèvent une grande quantité de particules dans l'atmosphère et de ce fait sont d'importants vecteurs de contamination croisée.

Un **déttergent** pénètre, solubilise, émulsionne, décolle, mais ne désintègre pas la salissure. L'opération qui conditionne l'efficacité d'un lavage est l'évacuation de la solution souillée.

Une **désinfection** n'est efficace que sur une surface débarrassée de la majeure partie des germes et souillures par un nettoyage vigoureux.

Le choix des détergents et désinfectants doit être fait selon une démarche rationnelle de manière à ne pas altérer les supports, à éliminer les souillures et ne pas être un facteur ni un vecteur de contamination.

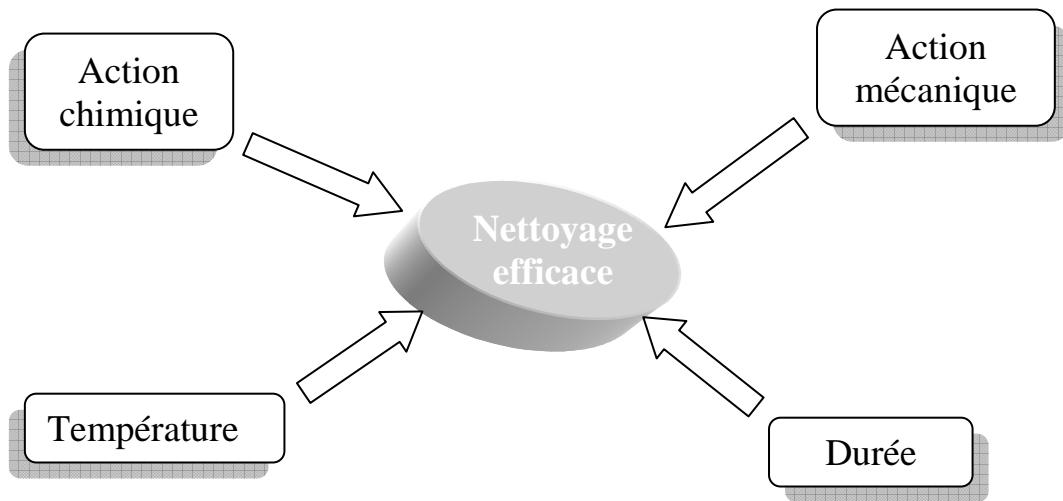
3.4. Choix des agents de nettoyage

Deux types d'agents de nettoyage sont utilisés : il s'agit des détergents et des désinfectants.

3.4.1. Le détergent

Détergence : processus selon lequel les salissures (souillures) sont détachées de leur substrat et mises en solution ou en dispersion. Au sens ordinaire, la détergence a pour effet le nettoyage des surfaces. Elle est la résultante de la mise en œuvre de plusieurs phénomènes physicochimiques (NF EN ISO 862).

L'efficacité du nettoyage résulte de la mise en œuvre combinée de quatre facteurs :



L'action chimique fait le plus souvent intervenir un détergent. Toutefois, si l'eau est jugée suffisante pour réduire les traces de contaminant au-dessous de la limite fixée, aucun détergent ne sera ajouté, évitant ainsi cette source de contamination potentielle.

La démarche pour la sélection d'un détergent est la suivante :

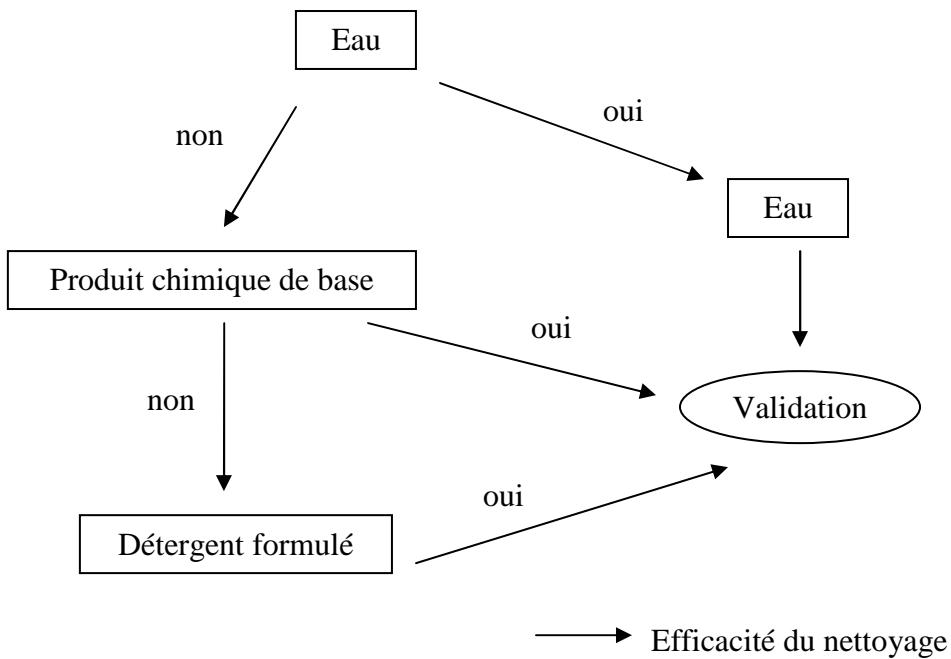


Figure 10: Démarche pour le choix de l'utilisation d'un détergent [11]

Les produits de nettoyage utilisés seront [10] :

- * des agents à caractère **alcalin**, qui permettent d'éliminer les souillures organiques de différentes natures.
- * des agents à caractère **acide** contre les souillures minérales. Il s'agit de solutions d'acide nitrique, phosphorique, citrique ou des mélanges d'acides pouvant être renforcés avec des tensioactifs compatibles,
- * les agents **séquestrants** qui empêchent la précipitation et la formation du tartre,
- * des **tensioactifs** non ioniques, ioniques ou amphotères. Ils agissent par combinaison de leur pouvoir mouillant, dispersant et émulsifiant.

Les produits chimiques de base peuvent être utilisés, mais le plus souvent les formules les plus élaborées peuvent contenir des agents minéraux, séquestrants, tensioactifs et dispersants :

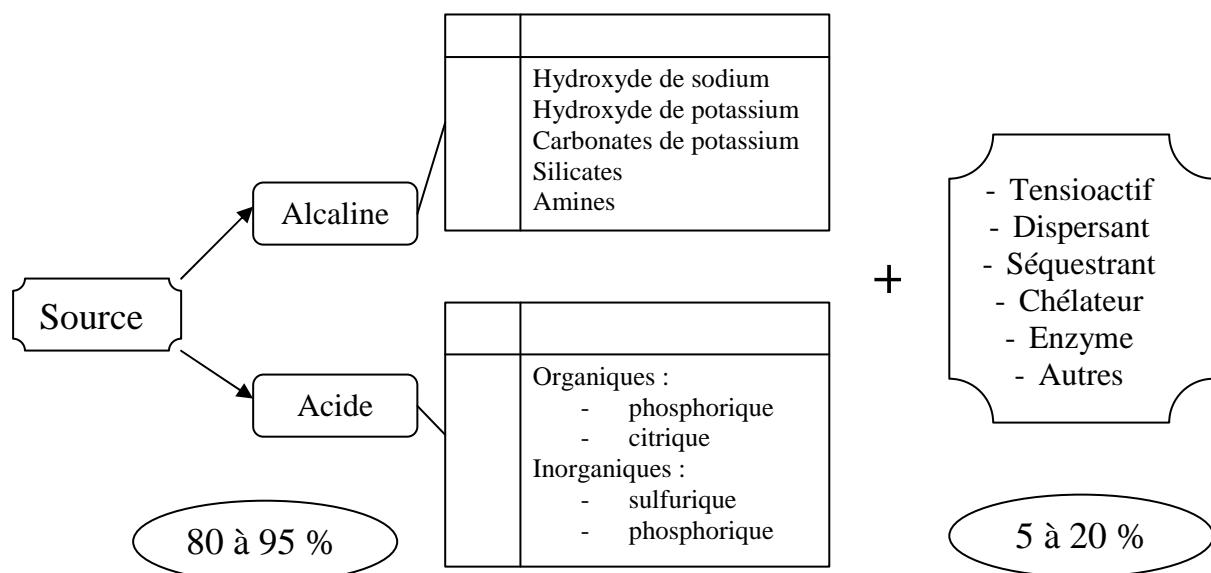


Figure 11: Composition des détergents [10]

Le choix du produit détergent dépendra :

- ↳ de la nature et de l'état des **souillures** et de leur degré d'incrustation dans le matériel,
- ↳ de la qualité de **l'eau** utilisée : dureté, caractère corrosif et éventuellement qualité microbiologique,
- ↳ de la nature du **support** et de son état de surface : l'efficacité du nettoyage est d'autant plus importante que la rugosité du matériau est faible :

| EFFICACITE DU NETTOYAGE (base 100) | TYPE DE SURFACE |
|---------------------------------------|-------------------|
| 100 | Verre |
| 80 | Inox |
| 70 | Aluminium |
| 30 | Caoutchouc |
| 20 | Matière plastique |

Tableau 7: Efficacité du nettoyage en fonction de la nature de la surface [13]

Le détergent ne doit pas présenter de caractère **agressif** vis-à-vis des surfaces à nettoyer. La liste des matériaux destinés à être en contact avec le produit doit être établie et leur **compatibilité** avec l'agent de nettoyage vérifiée.

- ↳ du mode de nettoyage mis en œuvre : on utilisera :
 - des produits peu moussants en cas de nettoyage manuel,
 - des produits moussants pour les canons à mousse,
 - des produits non moussants pour les nettoyages en place.
- ↳ de son **efficacité** : Si l'installation est multi-produits, on cherchera le produit ayant la plus haute efficacité pour nettoyer la **souillure la plus difficile à éliminer**.
- ↳ le produit doit avoir un **coût** de mise en œuvre avantageux (temps de cycle, temps de contact, et temps de rinçage ne devront pas être trop élevés afin de ne pas immobiliser les équipements pendant une durée trop importante).

Pendant de nombreuses années, seuls les critères techniques et d'efficacité ont été pris en compte pour la sélection d'un produit. Aujourd'hui, d'autres paramètres tels que l'assurance de la qualité et des éléments de réglementation non spécifiques (marquage CE, ...) sont intégrés. Ainsi, outre son efficacité, le détergent sera choisi pour les critères suivants [11] :

Concernant le **fabriquant** :

- * Il doit disposer d'un **système d'assurance qualité** certifié.
- * Il doit pouvoir fournir la **fiche technique** du produit, sa **composition** (au moins qualitative) et informer son client lors d'un changement dans la formule.

Concernant le produit et son conditionnement :

- * Le produit à l'état pur (ou la solution diluée si la dilution n'est pas faite extemporanément) doit avoir une **stabilité** et une date de péremption connues dans les conditions de stockages indiquées sur la fiche technique.
- * Le produit doit être **biodégradable** et correspondre à la législation sur les rejets.
- * Le **conditionnement** d'origine ne doit pas être réutilisable. Si c'est le cas, des procédures de validation de nettoyage de ce conditionnement doivent être en place.

Le choix et la qualification du détergent exigent donc d'avoir une approche globale tenant compte de tous les facteurs liés au nettoyage, mais aussi des ressources et des objectifs fixés.

L'action mécanique permet d'augmenter et de faciliter le contact entre les salissures et la solution détergente. Cette action mécanique peut être provoquée par l'augmentation de la turbulence dans les canalisations, l'agitation des pièces à nettoyer, ou la pression exercée (action manuelle, nettoyeur haute pression).

Le **temps** durant lequel le nettoyage est effectué et la **température** à laquelle il sera réalisé sont à adapter : les réactions chimiques aboutissant au nettoyage ne sont jamais instantanées. Comme toute réaction chimique, une augmentation de la température a pour conséquence une augmentation de la vitesse de réaction. L'élévation de la température a également un rôle dans l'abaissement de la tension superficielle, la solubilisation des graisses et la diminution de leur viscosité.

La combinaison de ces quatre facteurs peut être variable. Cependant, la diminution de l'un d'entre eux devra être compensée par l'augmentation d'un ou plusieurs autres facteurs afin d'obtenir des efficacités similaires.

3.4.2. Le désinfectant

Rappelons en premier lieu quelques définitions :

Désinfection : *opération, au résultat momentané, permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes et/ou d'inactiver les virus indésirables portés par des milieux inertes contaminés (norme NF T72-101).*

Stérilisation : *opération permettant d'éliminer ou de tuer les microorganismes portés par des milieux inertes contaminés, le résultat de cette opération étant la stérilité (norme NF T72-101).*

Stérilité : *état de ce qui est exempt de microorganismes viables (Pharmacopée Européenne 5^e édition).*

Lorsque sont fixés des objectifs en matière de contamination microbienne, il faut mettre en oeuvre un procédé antimicrobien. La stérilisation est préférée, quand elle est possible. Dans le cas contraire, on fait appel à des procédés de désinfection.

La désinfection intervient à la suite des procédés de nettoyage par le détergent. Deux grands types de désinfection existent :

- ▶ Les **techniques physiques**, qui utilisent de la vapeur ou de l'eau chaude. Ces techniques sont réservées à un usage limité car engendrent des coûts et des problèmes techniques de mise en œuvre importants.
- ▶ Les **techniques chimiques** mettent en œuvre des produits désinfectants.

Les formulations désinfectantes sont constituées pour la plupart d'associations qui permettent d'obtenir un **effet synergique**. Elles peuvent être **combinées au produit détergent** pour des raisons évidentes de gain de temps, de simplification, d'économie et de dosage, mais uniquement pour les surfaces faiblement souillées : rappelons que la désinfection est d'autant plus efficace que la surface est peu souillée. Si tel n'est pas le cas, il conviendra de séparer ces deux étapes.

Les critères de choix d'un désinfectant sont les mêmes que pour un détergent. S'y ajoutent ceux spécifiques aux désinfectants :

- ▶ En fonction des besoins, le produit doit présenter une **activité** bactéricide, fongicide, virucide, sporicide en fonction des objectifs fixés
- ▶ La **qualification** du produit doit être effectuée (voir chapitre des prérequis à la validation de nettoyage)
- ▶ Les BPF recommandent de mettre en place une **alternance** entre plusieurs désinfectants de formulations différentes afin **d'éviter les phénomènes de résistance** dans les zones à atmosphère contrôlée. Tous les désinfectants retenus devront alors être qualifiés.

Une fois que tous ces paramètres ont été établis, la procédure de nettoyage peut être rédigée. C'est cette procédure qui fera l'objet d'une validation lors de la validation de nettoyage.

DEUXIEME PARTIE :

LA VALIDATION

DE NETTOYAGE

CHAPITRE 1. LES PRE REQUIS A LA VALIDATION DE NETTOYAGE

Avant d'envisager toute validation, certaines démarche doivent avoir été effectuées, il s'agit de :

- la rédaction de la procédure de nettoyage
- la qualification du matériel et des agents de nettoyage
- la qualification des locaux et des équipements à nettoyer
- la qualification du personnel chargé du nettoyage

1. LA PROCEDURE DE NETTOYAGE

Dans la plupart des cas, les sites de production pharmaceutique utilisent les mêmes équipements pour fabriquer plusieurs produits différents. Pour éviter une contamination du produit dit « suivant », des procédures de nettoyages sont indispensables [10,19].

Les BPF exigent que les procédures de nettoyage comportent « les opérations à effectuer, les précautions à prendre, ou les mesures à prendre, dans un domaine directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments ».

En d'autres termes, la procédure de nettoyage est rédigée et approuvée par l'assurance qualité, elle doit être suffisamment détaillée pour garantir l'efficacité et la reproductibilité du nettoyage.

Pour mettre en place une validation de nettoyage, des modes opératoires ou des instructions écrites de nettoyage doivent être rédigés au préalable. Ceux-ci ont pour fonction de donner les informations détaillées et séquentielles nécessaires à la réalisation du nettoyage.

Les points clés sont les suivants [3,5] :

- **objet** : nettoyage des locaux, des équipements,
- **niveau de propreté à atteindre** : propreté visuelle, propreté chimique, microbiologique, particulaire,
- description des **surfaces** générales ou des locaux à nettoyer,
- citer les **agents de nettoyage** employés et les conditions d'emploi,
- citer le **personnel** et sa qualification, les responsabilités de chacun,
- citer les **précautions** particulières (sécurité, consignes d'exploitation),
- décrire le **mode opératoire** proprement dit, préciser le type de nettoyage,
- décrire les conditions dans lesquelles sont maintenus locaux, matériels et équipements,
- préciser les **contrôles, vérifications, enregistrements**,
- indiquer la conduite à tenir lors de l'observation **d'anomalies** et actions correctives à mettre en place.

Les **fiches de suivi** garantissent la traçabilité du nettoyage: elles sont compilées par l'opérateur ou informatiquement dans le cas de nettoyages automatiques. Elles comprennent :

- **Type et désignation du matériel.**
- **Date** (heure), **visas** de l'opérateur.
- **Numéro de lot** du produit fabriqué avant nettoyage.
- **Enregistrement** des paramètres et des différentes étapes tels que définis dans la procédure de nettoyage (durée, température)
- **Etat du matériel** après nettoyage (ex : « visuellement propre »).

Ce document est apposé sur le matériel ou les surfaces concernées et devra être conservé dans le dossier de lot du produit.

La démarche adoptée pour la rédaction d'une procédure de nettoyage est schématisée dans la figure 12.

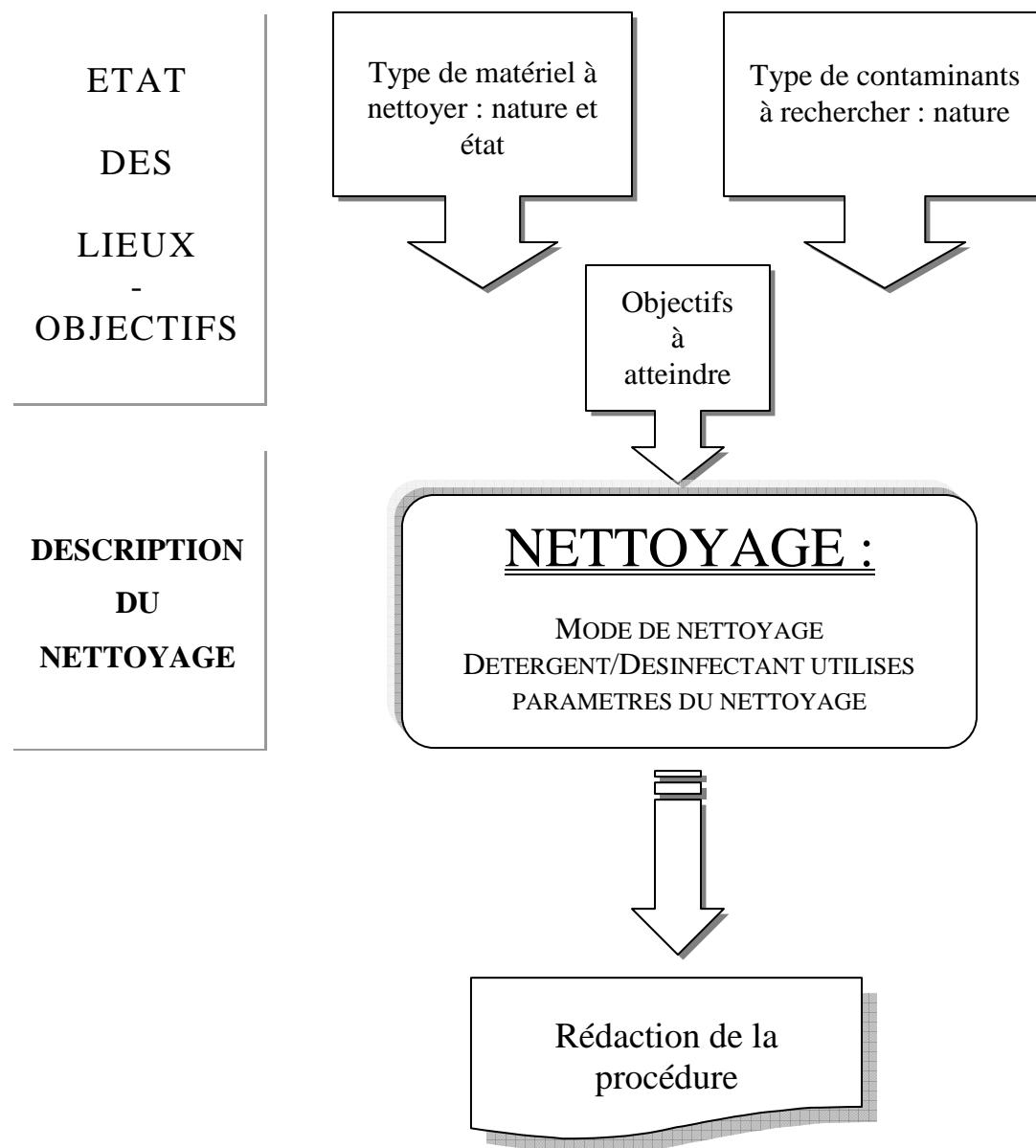


Figure 12 : Conception d'une procédure de nettoyage [30]

2. LA QUALIFICATION DU MATERIEL ET DES AGENTS DE NETTOYAGE

Qualifier les consommables et le matériel est le préalable à toute validation. On ne peut les qualifier correctement que s'ils sont choisis en réponse à des cahiers des charges précis et adaptés (spécifications). Il s'agit en particulier de démontrer que le matériel est **adapté** à la méthode de nettoyage considérée, qu'il **peut être utilisé** dans la zone à laquelle il est destiné sans la perturber, **sans altérer** les surfaces à nettoyer ni lui-même être altéré, et qu'il **donne les résultats escomptés**.

Il doit correspondre, selon les cas, aux critères suivants [10,11] :

- * Efficacité pour la méthode et atteinte des performances souhaitées dans le cas étudié,
- * Ergonomie (dimensions, poids, forme) et facilité de stockage,
- * Facilité à être nettoyé, désinfecté, stérilisé, séché, pour le matériel non à usage unique,
- * Résistance aux produits chimiques présents dans la zone,
- * Résistance à l'abrasion des surfaces à nettoyer,
- * Résistance aux conditions particulières de température,
- * Absence de relargage de contaminants particulaires, chimiques, microbiologiques ou électrostatiques,
- * Correspondance aux exigences réglementaires de sécurité et d'environnement.

Le cas particulier de la **qualification d'un désinfectant** peut être réalisée de la façon suivante [11] :

↳ Si un historique des souches microbiennes spécifiques du site est connu, on vérifie alors que les concentrations d'emploi pour le désinfectant sont efficaces sur ces mêmes souches, tout particulièrement sur les souches résistantes.

Au cours de ces essais, l'évaluation de l'activité désinfectante du produit sur ces souches est faite en tenant compte des conditions de mise en œuvre du désinfectant, en particulier :

- le temps de traitement,
- la température de traitement,
- l'eau de dilution, de dureté proche de celle utilisée en pratique,
- si besoin, des substances interférentes reproduisant les résidus éventuellement présents avant la mise en œuvre de la désinfection.

↳ Si l'historique n'est pas connu, un plan de contrôle de l'environnement permet alors de définir les souches particulières au site. On peut alors procéder à la qualification du désinfectant comme en première partie. Cette qualification permet ainsi de confirmer le choix du désinfectant dans ses conditions d'emploi.

Afin de pallier d'éventuels phénomènes de résistance des germes, les concentrations d'emploi retenues sont légèrement supérieures à celles reconnues comme efficaces à la suite des essais.

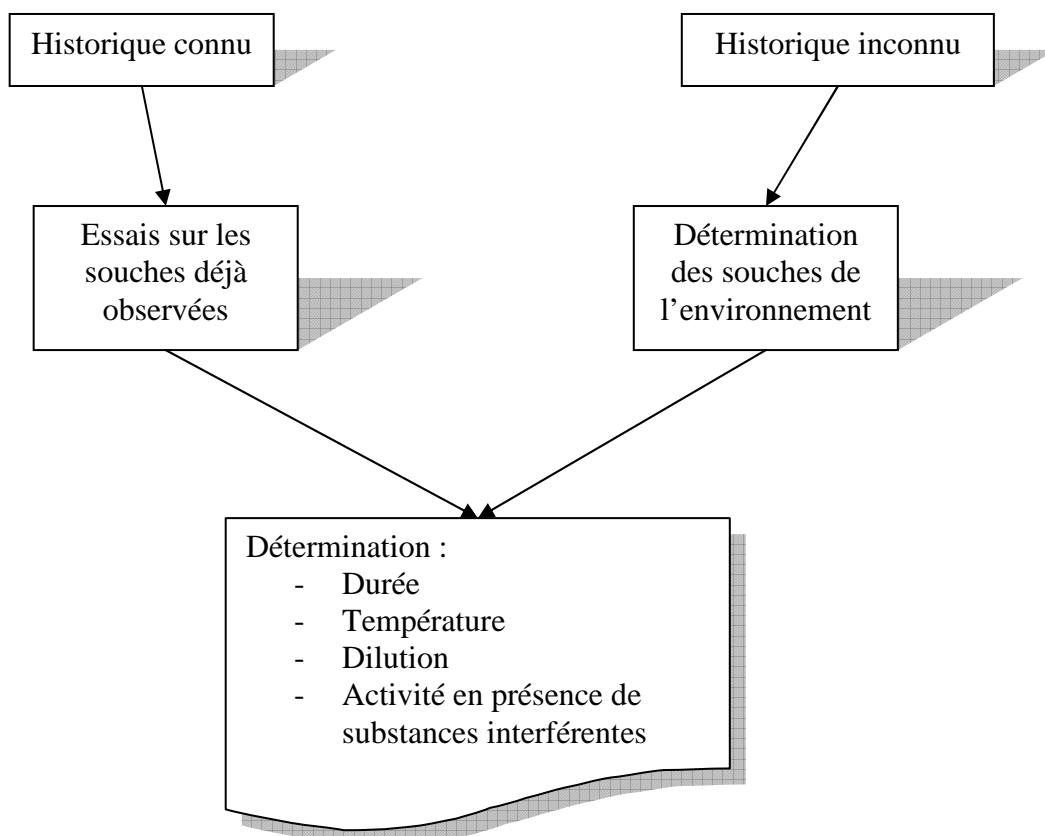


Figure 13 : Qualification d'un désinfectant

3. QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS A NETTOYER

La qualification des équipements est décrite dans l'annexe 15 des BPF européennes « Qualification and Validation ». **Elle concerne tous les équipements qui sont concernés par la procédure de nettoyage que l'on cherche à valider.** Elle est décrite comme la « preuve documentée que le procédé, exploité dans le cadre de paramètres établis, est en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible en vue de produire un médicament conforme à ses spécifications et à ses attributs qualitatifs prédéfinis » [20].

En résumé, le but de la validation est de « prouver que quelque chose fait ce qu'il est supposé faire ». Il s'agit du meilleur moyen de :

- Réduire le nombre des tests de routine
- Assurer la qualité du produit
- Diminuer le nombre de rejets
- Diminuer les temps de démarrage
- Temps de gestion des dysfonctionnements plus courts

Elle comprend plusieurs étapes [32] :

3.1. La planification

La planification des opérations de qualification/validation est décrite dans le Plan Directeur de Validation (PDV ou VMP pour Validation Master Plan). Celui-ci fixe **l'organisation des opérations de validation** à l'échelle du site. Il est le canevas global de gestion des installations et équipements sous contrôle des BPF.

L'annexe 15 des BPF précise que le PDV doit être « un document bref, clair et concis ». Une solution envisageable pour répondre à cette exigence est de construire un PDV général et un PDV par système, comme décrit dans la figure 14. Ce type d'organisation rend plus facile la consultation et l'utilisation du PDV.

Le PDV décrit :

- La politique de la validation
- L'organisation de la validation
- Le plan de travail
- Les procédures

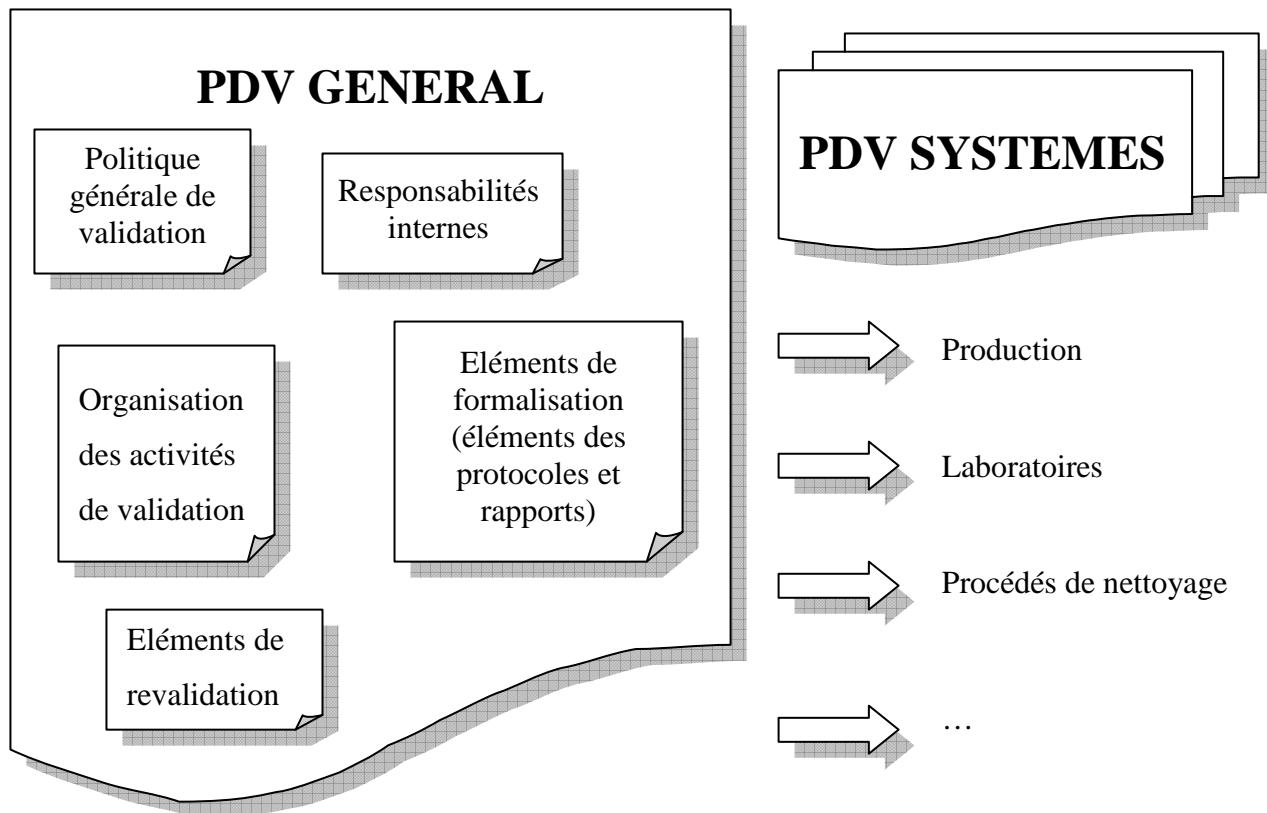


Figure 14 : Structure du plan directeur de validation

La qualification des nouveaux équipements est réalisée en suivant le schéma suivant :



Figure 15 : Etapes de la qualification des équipements

3.2. La pré validation

3.2.1. La conception

Toute démarche débute par la définition précise d'un **besoin**. Ce peut être un besoin matériel avec des performances données, un local avec des caractéristiques définies, un système informatique avec des fonctions précises, ...

Il est établi en tenant compte des besoins des utilisateurs et les attentes de la société en matière d'assurance qualité.

La définition ce de besoin débouchera sur la mise en forme d'un **cahier des charges**, référence utilisée dans les premières étapes de la démarche de validation : il doit être complet, précis, intégrer des aspects techniques et fonctionnels et être en conformité avec les exigences BPF et/ou GMP. Une fois que le besoin est défini, l'appel d'offre est lancé.

3.2.2. L'inspection pré livraison

Avant l'achat, on vérifie que le fournisseur a bien pris en compte tous les éléments définis dans le cahier des charges, en particulier sur le plan des BPF. Cette étape conduit à accepter, refuser ou demander des modifications sur le projet soumis à l'étude. Une fois que l'équipement est accepté, l'étape des FAT (Factory Acceptance Tests) pourra être réalisée : il s'agit d'effectuer, chez le fournisseur :

- La vérification de la conformité au cahier des charges
- Une vérification sommaire du fonctionnement
- La vérification de l'analyse fonctionnelle
- La prise de connaissance de l'installation

Si tous ces tests sont conformes, le matériel pourra être livré.

3.2.3. Les SAT

Les SAT (System Acceptance Tests) sont réalisés après l'installation : il s'agit, sur site, d'effectuer :

- Les vérifications fonctionnelles complètes de l'installation après mise en route
- Des tests sommaires de performance

3.2.4. L'analyse de risques

Selon les BPF, « Une méthode axée sur l'évaluation des risques doit être utilisée afin de déterminer le champ d'application et l'étendue de la validation ».

L'analyse de risques (ou analyse de criticité) **évalue les fonctions critiques** des équipements, sous-équipements et composants d'un système à valider pour **définir les fonctions critiques devant être couvertes par la validation**. Pour réaliser ces analyses, un grand nombre de méthodes a été développé. [15,]

La démarche généralement appliquée est la suivante :

1. Découpage fonctionnel
2. Liste de défaillance(s) potentielle(s)
3. Descriptif des conséquences liées à chaque défaillance
4. Évaluation de la probabilité d'apparition de chaque défaillance
5. Évaluation de la gravité de la défaillance
6. Évaluation finale de la criticité

L'analyse de criticité permet de déterminer les tests de qualification à effectuer lors de la validation, sachant qu'un équipement défini comme critique devra subir tous les tests de qualification (QI, QO, QP) décrits dans la partie suivante.

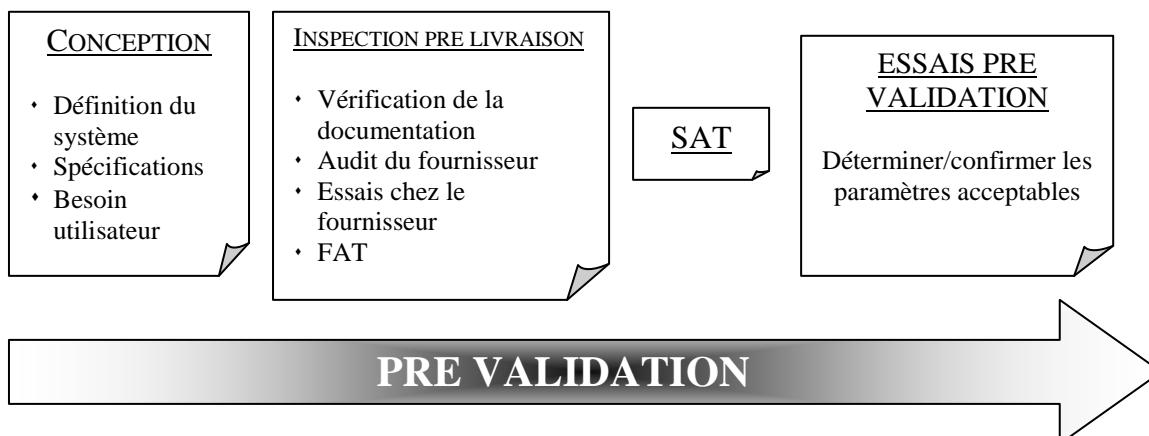


Figure 16 : La prévalidation

3.3. La qualification

Lorsque l'équipement est choisi, il doit être installé, calibré et évalué afin de s'assurer qu'il est opérationnel dans des marges d'activité préétablies. Les études de qualification d'installation et de qualification des opérations permettent d'établir la preuve que tous les équipements utilisés dans le processus de fabrication sont construits, placés et installés afin de faciliter leur maintenance, leur ajustement, leur nettoyage et leur utilisation.

La qualification comprend les étapes suivantes [14,16] :

3.3.1. Qualification d'installation (QI)

Selon les BPF, il s'agit de la « Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements tels qu'ils ont été installés (ou modifiés), sont conformes à la conception approuvée et aux recommandations du fabricant ».

On peut résumer cette étape à la **vérification de tout ce qui est écrit dans le cahier des charges** et que l'on peut vérifier **sans faire fonctionner** l'installation / le matériel. Il s'agit donc de vérifier que l'équipement a été installé selon les plans prévus et selon les exigences décrites par le fournisseur.

Les protocoles et rapports sont souvent présentés sous forme de « check list ».

3.3.2. Qualification opérationnelle (QO)

Elle a pour but de tester les **performances « à vide » de l'équipement**. Il s'agit selon les BPF de vérifier que « toutes les fonctions essentielles d'un équipement ou d'un système fonctionnent selon leur spécifications de conception ».

Il s'agit de tester le fonctionnement de l'équipement dans les conditions normales de production et dans les conditions « worst case ». Le nombre d'essais doit être suffisant pour assurer la fiabilité et la reproductibilité des résultats.

Le **worst case**, selon les BPF, est une « Condition ou ensemble de conditions englobant les circonstances et les limites opérationnelles supérieures et inférieures, dans les limites des procédures opératoires, comportant le plus grand risque de défaillance du produit ou du procédé comparé aux conditions idéales. Ces conditions n'entraînent pas nécessairement la défaillance du produit ou du procédé ». En résumé, il s'agit des **conditions les plus défavorables envisageables lors de l'utilisation normale**. Elles ont été déterminées lors de l'analyse de criticité.

3.3.3. Qualification des performances (QP)

Selon les BPF, il s'agit de la « Vérification documentée que les installations, systèmes et équipements, tels qu'ils ont été agencés, sont en mesure de fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base de la méthode opérationnelle approuvée et de la spécification du produit ».

Les essais doivent être menés dans les mêmes conditions que celles qui seront utilisées pour la production. Ils doivent inclure les marges de manœuvre définies dans les procédures d'utilisation et être répétés un nombre de fois suffisant pour assurer des résultats fiables et éloquents.

L'équipement est utilisé pour l'usage pour lequel on l'a développé, le procédé est appliqué et les tests et essais de conformité concernent le produit issu de cette étape.

Si le produit / résultat a les caractéristiques attendues, la QP est conforme. A cette étape aussi, la notion de worst case doit être intégrée.

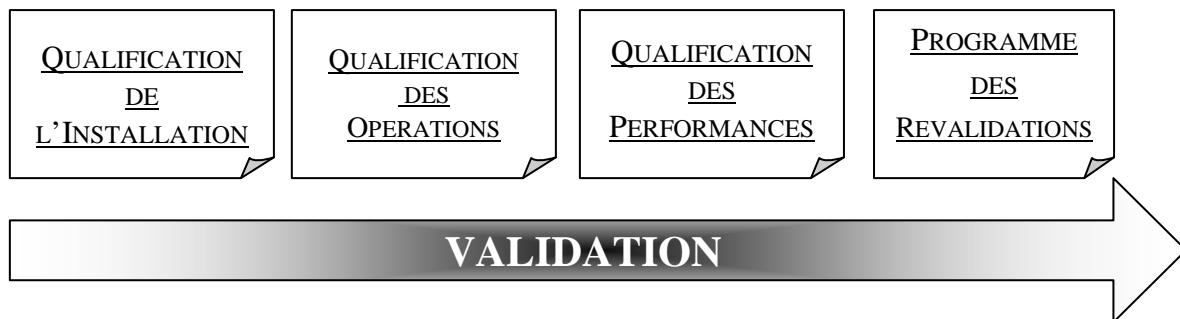


Figure 17: La validation

3.3.4. Revalidations

Les revalidations sont **périodiques** pour des équipements / systèmes / procédés critiques et leur fréquence est déterminée selon la réglementation ou les politiques internes.

Elles sont nécessaires dans le cas d'observation de **dérives** majeures.

En cas de **modification** des procédés ou des équipements, une application de la procédure de maîtrise des changements permettra de déterminer s'il y a lieu ou pas de revalider.

4. LA FORMATION DES OPERATEURS

La qualité du nettoyage repose sur la bonne application des procédés, et donc sur la bonne **formation des opérateurs aux procédures de nettoyage.**

Les opérateurs devront être **sensibilisés** à l'importance d'un nettoyage efficace, il pourra être utile pour ce faire de leur rappeler les caractéristiques du produit (principe actif, toxicité) ainsi que sa finalité (un patient au bout de la chaîne).

Lorsque la formation sera réalisée, il faudra :

- assurer une **mise à jour des connaissances** en cas de changement par rapport à la procédure initiale,
- programmer des **vérifications périodiques des connaissances** qui pourront entraîner de nouvelles discussions / formations / présentations,
- **impliquer les opérateurs** lors de la validation de nettoyage, notamment en les tenant informés des résultats,
- **être à l'écoute** des revendications, des problèmes et propositions, puisque les hommes de terrains sont bien placés pour être force de proposition [2,5].

CHAPITRE 2. CONTEXTE ET PRINCIPE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

« **Validation** : établissement de la preuve, en conformité avec les principes des bonnes pratiques de fabrication, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement, produit, activité ou système, permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. »

« **Valider un procédé de nettoyage**, c'est démontrer, de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans les conditions préétablies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible. »

La validation du nettoyage doit être considérée comme l'un des moyens mis à la disposition du fabricant pour **lutter contre les risques de contamination** en général, et plus particulièrement les risques de contamination croisée. Ce moyen fait partie des actions d'assurance de la qualité communément mises en œuvre.

1. LE NETTOYAGE

Le nettoyage des équipements et des locaux fait partie des opérations déterminantes dans le processus de production d'un produit pharmaceutique. Cette opération contribue à diminuer le risque de surdosage en actif dans le cas d'installations dédiées et la contamination par un autre actif dans le cas d'installations non dédiées.

L'objectif du nettoyage, cité dans le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, est d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussière ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits. Seule l'utilisation de matériaux propres dans des locaux propres, garantie par la validation du nettoyage, permet d'atteindre le niveau de qualité requis pour le produit fini.

La signification du terme « propre » n'est toutefois traduite par aucune norme numérique. La fixation de normes ne peut être qu'interne qu'à chaque entreprise compte tenu de la pluralité des établissements, du nombre et du type de substances manipulées et de la diversité des

produits fabriqués et des processus de fabrication. Il appartient au responsable de s'assurer que la méthode de nettoyage produit l'effet attendu. [10]

Dans l'ensemble des textes dits de bonnes pratiques, les techniques de nettoyage ne sont pas précisées.

Une méthode de nettoyage doit satisfaire à trois exigences :

- éliminer la souillure,
- ne pas altérer le support,
- ne pas être un facteur de contamination ni un vecteur de transfert de contamination.

Pour la FDA, le concept de nettoyage n'est pas récent : en 1968, sans citer explicitement le terme de « nettoyage », les GMP précisaient que « les équipements doivent être maintenus propres et rangés ». En 1978 s'ajoute la notion de prévention : « le moyen le plus rationnel de maintenir un équipement propre est de prévenir les risques de contamination et d'altération des produits ». [12]

2. CONTEXTE REGLEMENTAIRE

Les BPF exigent que les opérations de nettoyage soient validées ; « les teneurs limites en résidus doivent d'autre part être fixées logiquement et pouvoir être atteintes grâce à une méthode analytique validée ». [14]

Pour la FDA, c'est à la lumière d'incidents sur certaines productions que les exigences sont allées croissantes : en 1988 a eu lieu un rappel de lot de cholestyramine contaminé par un pesticide : la matière première utilisée pour fabriquer ce produit a été contaminée par de faibles niveaux de produits intermédiaires et de dégradation d'un pesticide. La contamination croisée observée était due à la réutilisation des solvants recyclés : il s'est avéré que les mêmes cuves étaient utilisées pour stocker des solvants recyclés provenant d'une fabrication de pesticides et ceux entrant dans le processus de fabrication de la résine.

L'usine en question n'avait pas de procédure de nettoyage validée pour ces cuves, ni aucune procédure de contrôle des solvants stockés.

Le produit fabriqué dans cette usine a été envoyé dans une seconde usine pour y effectuer les dernières étapes de la fabrication, ce qui a entraîné une nouvelle contamination du matériel d'un site où n'étaient pas produits de pesticides en temps normal.

Le nettoyage et sa validation ont pris une place importante notamment avec la volonté de maîtriser la contamination croisée lors de la manipulation de produits actifs tels que les **antibiotiques** et les **hormones** : en 1992, la FDA a bloqué l'importation de lots de produits d'un fabricant qui utilisait les mêmes équipements pour produire des produits stéroïdiens et non stéroïdiens, considéré comme présentant un risque de contamination croisée donc un risque pour la santé. Le fabricant a du mettre en place un programme de validation de nettoyage avant de pouvoir reprendre son activité.

En 1993, la FDA a rédigé un guide à l'usage de ses inspecteurs spécifiquement axé sur la validation du nettoyage et précisant les grandes lignes d'une démarche de validation. [12]

La validation des procédés de nettoyage des surfaces critiques est maintenant une obligation ; elle est considérée comme un point critique lors d'audits ou d'inspections par des agences européennes ou américaines. Elle prouve que les procédés de fabrication sont mis en œuvre dans les locaux et avec du matériel propre, et contribue par là même à la pureté du produit fabriqué [17,18].

3. LA VALIDATION DE NETTOYAGE

La validation de nettoyage est donc nécessaire pour les raisons suivantes :

- c'est une exigence réglementaire,
- c'est une exigence du client : elle garantit la sécurité et la pureté du produit,
- elle assure la qualité du procédé de nettoyage par un contrôle interne.

Il existe 3 types de validation [14] :

- **Validation prospective** : validation **effectuée avant la production** de routine de produits destinés à la vente. C'est l'approche préconisée dans les référentiels réglementaires. La validation est aussi dite prospective lorsqu'elle est effectuée avant la fabrication d'un produit dont le process de fabrication a été modifié et que ces modifications peuvent affecter les caractéristiques du produit.
- **Validation rétrospective** : validation d'un procédé **pour un produit qui a été commercialisé**, sur la base des données relatives à la fabrication, aux essais et au contrôle du lot. Les données choisies doivent être représentatives des lots fabriqués et suffisamment nombreuses pour être pertinentes. La plupart du temps, la validité du

nettoyage n'est pas surveillée en routine et donc les données de contamination résiduelle et de propreté des surfaces ne seront pas disponibles.

- Validation simultanée (concourante ou concomitante) : validation réalisée **durant la production** de routine de produits destinés à la vente. C'est la démarche adoptée dans la plupart des cas, puisque la validation de nettoyage est une exigence relativement récente, et souvent la procédure de nettoyage est appliquée avant d'avoir été validée.

CHAPITRE 3. DEMARCHE A SUIVRE POUR UNE VALIDATION DE NETTOYAGE

Pour interpréter la définition précédemment citée :

« **Valider un procédé de nettoyage**, c'est démontrer, de manière scientifique et documentée, que les différentes étapes de ce procédé permettent d'obtenir dans les conditions préétablies une surface ne comportant pas de contamination résiduelle supérieure à une limite préalablement fixée, ceci de manière reproductible. »

- *de manière scientifique et documentée* : une procédure et un rapport doivent être rédigés, justifiant chaque choix et chaque résultat obtenu,
- *dans des conditions préétablies* : en suivant rigoureusement la procédure de nettoyage à valider,
- *contamination résiduelle* : celle-ci devra pouvoir être évaluée,
- *une limite préalablement fixée* : la contamination maximale acceptable doit être connue avant de procéder aux essais,
- *de manière reproductible* : citons les BPF, qui précisent que « la mise en œuvre de la procédure de nettoyage à trois reprises consécutives et donnant un résultat favorable est nécessaire pour prouver la validité de la méthode ». [14]

En résumé, le principe général de la validation de nettoyage est le suivant : on recherche une fraction représentative de la contamination résiduelle par prélèvement d'une surface représentative. Après traitement du prélèvement, l'échantillon est dosé. La contamination résiduelle est calculée et comparée au critère d'acceptation préalablement établi.

Si la contamination est inférieure au critère d'acceptation lors de 3 sessions consécutives de nettoyage et mesures de la contamination, la méthode de nettoyage sera validée.

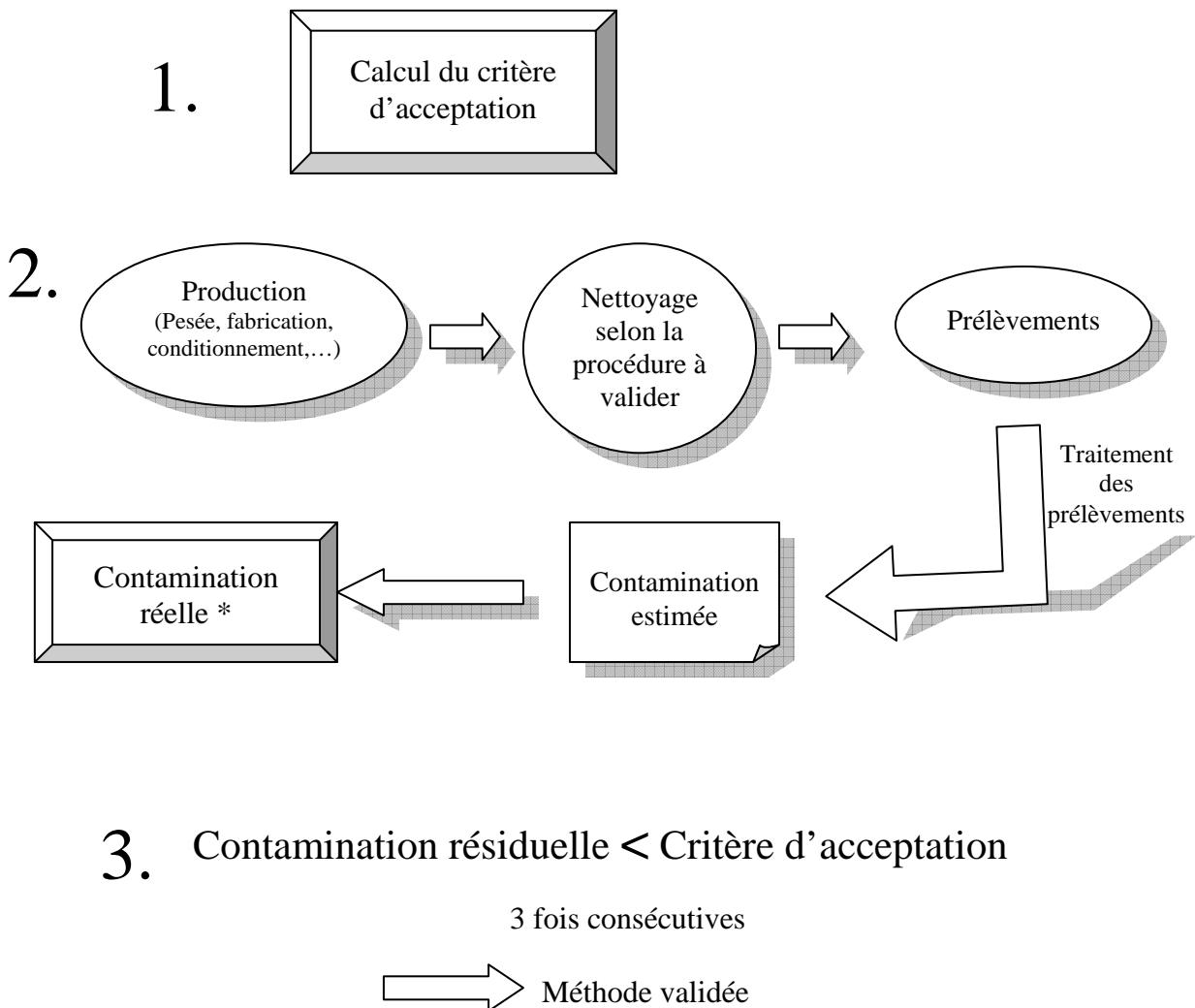


Figure 18 : Principe de la validation de nettoyage

* Le passage entre la contamination estimée et la contamination réelle sera étudié dans la partie « validation de la méthode de prélèvement ».

La rédaction de la procédure de validation de nettoyage est un élément clé au centre de cette démarche, et son application stricte sera garante de la pertinence des résultats et des conclusions.

1. SELECTION DU CONTAMINANT A RECHERCHER

Les produits et principes actifs pharmaceutiques peuvent être contaminés par :

- le produit fini ou principe actif précédent,
- des agents de nettoyage,
- des micro-organismes,
- d'autres types de contaminants comme les poussières, les lubrifiants, les matières premières, les produits de dégradation,... [19]

Le choix du contaminant à rechercher dépend de la nature et du niveau de risque des produits fabriqués et de leur environnement.

Comme toute étude de validation, la validation de nettoyage doit inclure les conditions « worst case ». A ce propos, les BPF stipulent qu' « *Une seule étude de validation peut être réalisée en se fondant sur la méthode du « pire des cas »* ». En effet, les sites pharmaceutiques, notamment les sites de production, se caractérisent par la diversité des produits fabriqués. Dans ce cadre, la mise en place de la validation de nettoyage laisse envisager des validations longues, et par conséquent très coûteuses.

Selon la politique d'entreprise, il peut être choisi de valider le nettoyage sur l'ensemble des produits, ou de simplifier la réalisation en appliquant une méthodologie de **groupage**. Ce concept est basé sur une réflexion préliminaire qui consiste en la **détermination d'un ou plusieurs « pire(s) des cas »** puis la validation de nettoyage est effectuée sur ce « pire des cas ». La réalisation de la validation de nettoyage est ensuite considérablement allégée du fait que tous les produits concernés par la même procédure de nettoyage et n'était pas le « pires de cas » sont implicitement validés. Il est important de noter que cette démarche n'est acceptée par les autorités que dans la mesure où chaque choix est justifié et documenté.

La méthode de groupage ne s'applique que pour les produits concernés par une même procédure de nettoyage.

La démarche est la suivante [22] :

1.1. Etat des lieux

Dans un premier temps, un état des lieux sera établi, incluant les différentes spécialités fabriquées sur le site et leurs caractéristiques associées, les équipements utilisés et les procédures de nettoyage associées.

Les éléments à rassembler sont les suivants :

- * liste des procédures de nettoyage existantes
- * liste des **produits fabriqués**, forme galénique, composition, taille de lot,
- * pour le principe actif et/ou en composant majoritaire
 - ↳ concentrations
 - ↳ solubilité
 - ↳ activité et/ou toxicité
- * nettoyabilité des produits : s'il s'agit d'une validation prospective, ce critère pourra être transmis par les services de recherche et développement galénique.
Si la validation est rétrospective, on s'appuiera sur un historique des difficultés rencontrées par les opérateurs lors des étapes de nettoyage.
- * liste des équipements utilisés, leur surface et la nature des matériaux
- * liste des agents et solvants de nettoyage.

La première étape est de regrouper les équipements et les produits concernés par la même procédure de nettoyage, comme décrit dans la figure 19.

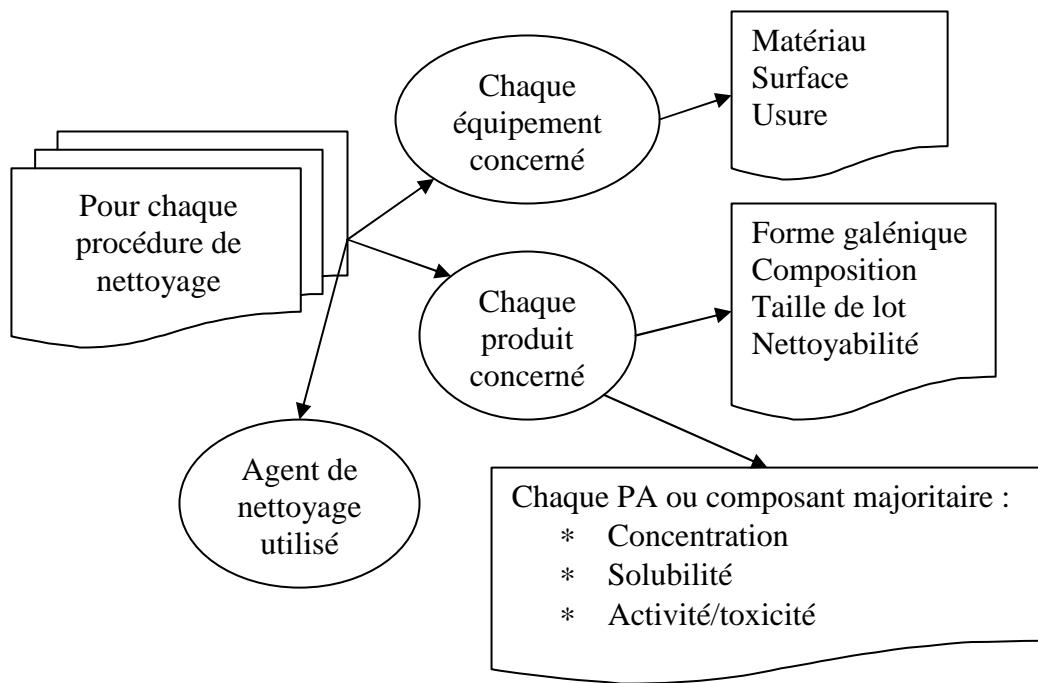


Figure 19 : Eléments à rassembler pour toute méthode de groupage

Par la suite, la démarche que nous allons détailler sera à effectuer pour chacune des procédures de nettoyage que l'on cherche à valider.

1.2. Groupage

Dans un second temps, la **phase d'optimisation** permet de rendre la méthodologie de groupage plus efficace. Il s'agit d'une approche matricielle réalisée grâce aux données recueillies lors de l'état des lieux.

La première étape est de **relier les équipements avec les produits** :

| Produit et forme galénique | Liste des équipements | | | |
|----------------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|
| | Equipement 1 | Equipement 2 | Equipement 3 | Equipement 4 |
| Produit A | X | | | X |
| Produit B | | X | X | X |
| Produit C | X | | X | |
| Produit D | | X | | X |
| Produit E | X | X | X | |

Tableau 8 : Rattachement des produits et des équipements de fabrication

Rq : à cette étape, on peut déjà regrouper les équipements comme décrit dans le chapitre « choix des points de prélèvement ».

La deuxième étape consiste à déterminer **le produit le plus difficile à éliminer**. Le critère de « nettoyabilité » est pris en compte. Les produits pourront être classés suivant leur nettoyabilité dans une échelle préalablement définie.

Par exemple, on peut admettre les valeurs suivantes :

1. Très difficile à éliminer
2. Difficile à éliminer
3. Facile à éliminer
4. Très facile à éliminer

Les écarts de nettoyabilité doivent cependant être documentés et suffisamment importants pour être justifiés.

L'étape suivante consiste à **définir le traceur** retenu, c'est-à-dire le constituant qui sera à rechercher pour chaque produit lors de la validation de nettoyage.

Le premier traceur est en général le **principe actif** contenu dans la spécialité. Si plusieurs principes actifs sont présents, on choisira le plus actif, le plus concentré ou le moins soluble. Si la spécialité ne comporte pas de principe actif, le choix pourra s'orienter vers un **excipient**.

Le choix du traceur devra être justifié dans tous les cas.

Si un **agent de nettoyage** type détergent ou désinfectant est utilisé, celui-ci devra également être recherché.

On remplira donc un tableau de ce type :

| | Nettoyabilité | Traceur | Solubilité* (mg/ml) | Concentration* (mg/ml ou mg/g) | Equip. 1 | Equip. 2 | Equip. 3 | Equip. 4 |
|-----------|---------------|---------|------------------------|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Produit A | | | | | X | | | X |
| Produit B | | | | | | X | X | X |
| Produit C | | | | | X | | X | |
| Produit D | | | | | | X | | X |
| Produit E | | | | | X | X | X | |

* Solubilité du traceur dans le solvant de nettoyage à une température donnée

* Concentration du traceur dans le produit fini

Tableau 9: Définition des traceurs retenus

La quatrième étape est l'introduction de la notion de **toxicité** :

- si le traceur est un principe actif, on prend en compte la valeur de la DL₅₀ (dose létale 50 en mg) ou la dose thérapeutique minimale (DT_{min}) en mg.
- Si le traceur est un excipient, on tient compte de la NOEL (No Observed Effect Level) : NOEL = DL50 x 5 x 10⁻⁴ en mg/kg

La NOEL et la DL₅₀ sont en général multipliées par le poids moyen d'un adulte ou d'un enfant, pour exprimer ces valeurs dans la même unité.

1.3. Détermination du « pire des cas »

Plusieurs méthodes peuvent être employées pour la détermination du « pire des cas » :

1.3.1. En fonction de la nettoyabilité

Le premier choix est basé sur la notion de nettoyabilité. Il est effectué en utilisant un tableau du type suivant :

| | Nettoyabilité | Equip. 1 | Equip. 2 | Equip. 3 | Equip. 4 |
|-----------|---------------|----------|----------|----------|----------|
| Produit A | 4 | X | | | X |
| Produit B | 2 | | X | X | |
| Produit C | 1 | X | | X | |
| Produit D | 3 | | X | | X |
| Produit E | 3 | X | X | X | |

NB : L'échelle de nettoyabilité est la même que précédemment.

Tableau 10: Choix du traceur en fonction de la nettoyabilité

Dans ce cas, le produit le plus difficile à nettoyer est le produit C. Son traceur est donc sélectionné pour la validation de nettoyage des équipements 1 et 3 puisqu'il s'agit des seuls équipements en contact avec ce produit.

Concernant l'équipement 2, les produits B, D et E y sont fabriqués. Le plus difficile à nettoyer étant le produit B, son traceur sera choisi pour la validation de nettoyage de l'équipement 2.

De même, le traceur du produit D sera utilisé pour la validation de nettoyage de l'équipement 4.

1.3.2. Choix du « pire des cas » en fonction de la toxicité

Le deuxième type de choix est basé sur la toxicité ou l'activité du traceur. Le facteur permettant de choisir le traceur est la dose thérapeutique minimale pour un principe actif et la NOEL pour un excipient. Ces valeurs devront bien sûr être exprimées dans la même unité. Selon les valeurs de toxicité, un tableau similaire à celui établi pour la nettoyabilité est établi et un traceur est choisi pour chaque équipement ou groupe d'équipement.

1.3.3. Choix du « pire des cas » en fonction de la solubilité

Dans ce cas, on tiendra compte d'une valeur empirique : la solubilité relative. Elle est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Solubilité du traceur} = \frac{\text{Solubilité relative du traceur dans le solvant de nettoyage}}{\text{Concentration du traceur dans le produit fabriqué.}}$$

Le « pire des cas » est le produit ayant la solubilité relative la plus faible. On procède de même que pour les cas précédemment cités.

1.3.4. Scores de criticité

Un autre moyen de définir un traceur est d'attribuer, pour chaque critère étudié, des valeurs dans une échelle préalablement établie. Le « score de criticité » de chaque produit est alors calculé comme le produit de ces facteurs, et le produit au score le plus élevé sera choisi pour la validation de nettoyage. Cette démarche permet de tenir compte de tous les facteurs influençant la criticité des produits. C'est cette méthode qui sera utilisée dans la troisième partie : exemple de validation de nettoyage en centrale de pesées.

1.4. Avantages et inconvénients d'une méthode de groupage

| Avantages | Inconvénients |
|---|--|
| Réduire le nombre d'essais à réaliser lors des validations | Faire du surnettoyage dans certains cas |
| Mieux connaître les procédés d'un site, car la méthodologie de groupage oblige à faire un état des lieux précis de l'équipement et des produits | Le groupage des équipements peut être difficile à effectuer |
| Harmoniser / uniformiser les procédés de nettoyage | Le raisonnement doit être solide et chaque décision justifiée |
| Possibilité de ne pas revalider la totalité d'un procédé de nettoyage lorsqu'un nouveau produit est introduit sur le site et ne constitue pas un « pire des cas » | Revalider l'ensemble du procédé si le nouveau produit fabriqué est plus critique que le « pire des cas » |
| Gain de temps et d'argent | |

Tableau 11 : Avantages et Inconvénients d'une méthode de groupage [10]

2. SELECTION DES POINTS DE PRELEVEMENT

En général, seules les procédures de nettoyage pour les surfaces et équipements en contact direct avec le produit doivent être validées. Les surfaces sans contact avec le produit peuvent être incluses en fonction de leur criticité et de la probabilité que le produit s'y dépose. Les surfaces à considérer sont liées à l'ensemble du procédé de fabrication [10, 19, 20].

Les choix des points de prélèvement ne peuvent pas provenir de données issues des étapes de recherche et développement : on ne peut pas logiquement extrapoler la nettoyabilité d'un produit sur un équipement de laboratoire en inox, à tous les équipements en inox utilisés pour la production.

Il est indispensable de montrer que les **surfaces les plus difficiles à nettoyer** sont incluses dans la validation de nettoyage. De plus, selon la FDA, les différents types de surfaces présentes doivent être représentées [23].

Les équipements pourront être **groupés** par taille, fonction, matériaux etc. Cette approche est difficile à justifier, puisqu'il faut aussi tenir compte de l'utilisation, de la date de mise en service et de l'usure des équipements pour pouvoir former les groupes sans éliminer d'emblée un équipement critique [22].

Le groupage peut être effectué selon la démarche suivante :

- pour chaque procédure de nettoyage, identifier et lister tous les équipements nettoyés selon cette procédure,
- classer ces équipements selon leur type de surface,
- déterminer la facilité de nettoyage selon le design l'accessibilité, le fonctionnement, les matériaux de l'équipement,
- déterminer la probabilité d'accumulation de produit dans chaque équipement [23]

2.1. Criticité des équipements

On peut ici aussi définir des échelles de criticité pour les équipements, par exemple selon le modèle suivant :

| Difficulté de nettoyage | |
|-------------------------|---|
| Niveau 3 | Existence de joints, coudes/angles, volume mort, parties immergées et non immergées. |
| Niveau 2 | Pas de joints, coudes/angles, volume mort, parties immergées et non immergées accessibles, OU Existence de joints, coudes/angles, volume mort, équipement complètement immergé. |
| Niveau 1 | Pas de joints, coudes/angles, volume mort, équipement complètement immergé |
| Accumulation du produit | |
| Niveau 3 | Accumulation très importante |
| Niveau 2 | Accumulation importante |
| Niveau 1 | Accumulation faible |

Tableau 12 : Niveaux de criticité des équipements [30]

Ces critères permettent d'évaluer la criticité du matériel : plus le produit *difficulté de nettoyage x accumulation* est élevé, plus la surface est critique :

Difficulté de nettoyage

| | Niveau 1 | Niveau 2 | Niveau 3 |
|----------|----------|----------|----------|
| Niveau 1 | 1 | 2 | 3 |
| Niveau 2 | 2 | 4 | 6 |
| Niveau 3 | 3 | 6 | 9 |

Tableau 13 : Criticité globale des équipements

Les prélèvements devront être effectués au niveau des surfaces les plus critiques. Une surface critique est définie comme une surface où la perte de maîtrise est la plus probable,

présentant un risque pour la santé, c'est-à-dire un risque de contamination croisée (produit toxique retrouvé dans le produit suivant), ou un risque pour l'opérateur (produit nocif, allergène ou toxique dans l'environnement de travail) [19].

2.2. Nombre de points à prélever

La répartition de la contamination résiduelle n'étant pas homogène au sein de l'équipement ou de la surface considérée, un **plan d'échantillonnage** est réalisé : plusieurs prélèvements devront être réalisés afin d'évaluer l'hétérogénéité de la contamination et la contamination totale de l'équipement. Ces points de prélèvement devront être justifiés.

On pourra, par exemple, les répartir en 4 types :

- les points critiques définis précédemment et les points « non critiques »,
- les points en contact et les points « non en contact » avec le traceur.

| | Points critiques | Points non critiques |
|-----------------------|------------------|----------------------|
| Points en contact | ++++ | ++ |
| Points non en contact | ++ | + |

Tableau 14 : Importance des prélèvements à effectuer en fonction de la criticité de l'équipement

On réalisera plus de prélèvements au niveau des équipements critiques et en contact avec le produit. Les quatre familles doivent être représentées, et l'ensemble des équipements doit être couvert afin d'éviter les zones d'ombre [25].

3. ETABLISSEMENT DES CRITERES D'ACCEPTATION

La **contamination maximale résiduelle tolérable** doit être déterminée de manière scientifique et documentée.

On précisera si ce critère d'acceptation s'adresse à un seul équipement ou à la somme des équipements communs aux différents produits.

Les paramètres dont on tiendra compte sont :

- le **contaminant** : sa nature, son potentiel pharmacologique, toxique, allergique,
- **l'équipement** : sa capacité, ses points critiques,
- le **lot suivant** : taille de lot, unité de prise.

Il appartient à chaque industriel de fixer et de justifier ses critères d'acceptation.

Plusieurs approches peuvent être adoptées :

3.1. Caractère visuellement propre

Le caractère visuellement propre est une exigence réglementaire, il s'agit du premier prérequis à la validation de nettoyage : ce critère qualitatif est basé sur l'observation des surfaces et des équipements et est conforme si l'on n'observe aucune trace de produit ou solvant, collé ou séché, de coulure, coloration, souillures, cristaux ou odeurs sur les surfaces nettoyées et sèches.

Ce critère peut être suffisant dans le cas d'équipements dédiés, qui ne peuvent pas subir de contamination croisée par un autre produit, à condition que ce seuil soit validé et que les produits de dégradation du produit ne soient pas plus toxiques que le produit lui-même.

Si les surfaces ne sont pas visuellement propres, la détermination de la contamination résiduelle est inutile puisque que le premier critère d'acceptation n'est pas conforme.

3.2. Approche des 10 ppm

Cette approche est empirique : elle implique que l'on ne doit pas retrouver plus de **10 ppm** de produit traceur (A) dans le produit suivant (B), soit 10 mg dans 1 kg de produit suivant.

Pour avoir cette valeur en mg par unité de surface, on applique la formule suivante :

$$CA \text{ (mg/cm}^2\text{)} = \frac{10 \times \text{taille de lot du produit suivant (kg)}}{\text{Surface de l'équipement commune à A et B}}$$

3.3. Critère du millième

D'après ce critère, on ne doit pas retrouver plus d'**un millième de la dose thérapeutique** du produit A (facteur de sécurité fixé à 1000) dans la dose journalière maximale du produit suivant B.

La dose journalière maximale du produit B est le nombre maximal d'unités de prise du produit B quotidien. Il faut aussi tenir compte du nombre d'unités de prises contenues dans un lot de production : plus il sera élevé, plus la contamination en produit précédent sera diluée. On applique donc la formule suivante, pour avoir ce critère en mg/cm² [19] :

$$\text{CA (mg/cm}^2\text{)} = \frac{\text{Dose thérapeutique de A (mg)} \times \text{Nombre d'unités de B par lot}}{1000 \text{ Nombre de prises quotidiennes de B}} \\ \text{Surface de l'équipement commune à A et B (cm}^2\text{)}$$

Pour se placer dans le cas le plus défavorable, on pourra utiliser la **DL50** du principe actif traceur au lieu de sa dose thérapeutique.

En plus de ces critères empiriques, d'autres formules peuvent être utilisées :

3.4. Formules pour le calcul des critères d'acceptation

Les formules suivantes peuvent être utilisées :

$$\text{CA} = \frac{\text{DMTJ (ou DJPA)} \times \text{Cmin}}{\text{FS} \quad \text{P.S}}$$

Où :

- * CA est le critère d'acceptation en mg/cm²
- * DMTJ est la dose minimale thérapeutique journalière du contaminant (mg/jour)
- * DJPA est la dose journalière pharmacologiquement active (mg/jour)
- * FS est un facteur de sécurité (en général 1000)
- * Cmin est la capacité minimale de l'équipement considéré (mg)
- * P représente l'unité de prise maximale (mg/jour)

Une méthode particulière de détermination des critères d'acceptation, est le calcul du **MACO** (maximum allowable carryover), qui prend en compte les données toxicologiques, les posologies, la forme pharmaceutique et les volumes produits.

Deux approches sont possibles :

↳ **Calcul selon la dose thérapeutique :**

La formule utilisée sera :

$$\text{MACO} = \frac{S_F \times D_S \times B_S}{D_L \times S}$$

Où :

- * **MACO** est le seuil maximal de produit résiduel en g/cm²
- * **S_F** est le facteur de sécurité, dont la valeur est fonction de la forme galénique du produit :
 - Pour les formes liquides : SF = 0,01
 - Pour les formes destinées à la voie orale : SF = 0,001
 - Pour les formes destinées à la voie cutanée : SF = 0,0001
- * **D_S** est la plus petite dose thérapeutique du produit recherché (g/jour)
- * **B_S** est la plus petite taille de lot de tous les produits étudiés (g)
- * **D_L** est la plus grande dose journalière de produit passant par ce matériel (g/jour)
- * **S** est la surface

Cette méthode est utilisée lorsque le traceur est un principe actif.

↳ **Une autre approche est le calcul selon la dose létale 50% :**

Les calculs préliminaires sont les suivants :

$$\text{NOEL} = \text{DL50} \times 0,0005$$
$$\text{ADI} = \text{NOEL} \times S_F$$

Où

- * **NOEL** est la No Observed Effect Dose, soit le niveau où aucun effet n'est observé (en g/kg de poids corporel/jour)
- * **DL50** est la dose létale pour 50% de la population, exprimée en g/kg de poids corporel

- * **ADI** est l'Acceptable Daily Intake, soit le niveau acceptable administré par jour (en g/kg de poids corporel/ jour)
- * **S_F** est estimé comme précédemment

On peut ensuite calculer :

$$\text{MACO} = \frac{\text{ADI} \times 70 \text{ kg} \times B_S}{D_L \times S}$$

Où

- * 70 kg représente le poids moyen d'un être humain,
- * B_S représente la plus petite taille de lot de tous les produits étudiés (en kg ou L),
- * D_L : plus grande dose de produit B fabriqué dans ce matériel (g ou ml/jour),
- * S : surface de l'équipement commun à A et B.

Cette méthode est le plus souvent utilisée pour les matières premières, les produits intermédiaires et les agents de nettoyage.

3.5. Choix du critère d'acceptation

Les seuils seront déterminés par au moins 2 méthodes, c'est le seuil **le plus restrictif** qui sera sélectionné.

Le nettoyage sera donc considéré comme conforme, si :

- les surfaces sont visuellement propres,
- la contamination résiduelle est inférieure au critère d'acceptation,

Après 3 sessions de fabrication (ou conditionnement, pesée, ...) et nettoyage.

Certains industriels choisissent le seuil de quantification de la méthode analytique comme maximum acceptable. Cette approche n'est pas justifiée puisque la mise au point de la méthode analytique doit être faite après la détermination des critères d'acceptation, et c'est la méthode analytique qui doit s'adapter au seuil de contamination maximale et non le contraire. Si la sensibilité de la méthode analytique s'avère insuffisante, celle-ci devra être optimisée ou on pourra choisir d'utiliser une méthode non spécifique. Le choix des méthodes analytiques est détaillé dans le chapitre 5.

Dans le cas de **contaminations hétérogènes**, on peut admettre qu'un prélèvement soit contaminé au-delà du maximum acceptable, à condition que :

- la moyenne des contaminations à tous les points de prélèvement soit inférieure au critère d'acceptation,
- la contamination ne dépasse pas 150 % du maximum acceptable,
- le point prélevé justifie l'écart : présence d'une soudure, d'une rayure, d'un point difficile à nettoyer,
- le risque de contamination est acceptable dans le produit suivant, c'est le cas par exemple lors de la contamination d'un point non en contact avec le produit.

Cependant, cette démarche doit être expliquée au préalable dans la procédure de validation de nettoyage et tout point prélevé correspondant à ce cas doit être justifié dans le rapport de validation.

4. SELECTION ET VALIDATION DES METHODES DE PRELEVEMENT

Il existe une réelle difficulté à mettre en œuvre ces techniques sur le terrain : cette partie de la validation de nettoyage est trop souvent sous-estimée et est donc parfois cause d'échecs, de retards ou de conclusions fragiles au regard de la conformité aux BPF ou tout simplement de la validation.

Pour ce pré requis, il est important de s'assurer de la disponibilité de tous les intervenants : le laboratoire d'analyse (matériel et personnel), la production, l'assurance qualité, la maintenance, etc. Il convient de bien évaluer le temps nécessaire pour la mise au point et la validation des méthodes de prélèvement et d'analyse [10,25].

La validation de la méthode de prélèvement doit être effectuée en parallèle à la validation analytique de la méthode sélectionnée. Les résultats de ces validations doivent être exploités conjointement et non séquentiellement afin d'adapter au mieux les conditions de prélèvement et d'analyse.

Pour le prélèvement, plusieurs méthodes peuvent être utilisées. Les plus répandues sont le prélèvement de surface et le prélèvement des eaux de rinçage. D'autres méthodes sont utilisées en complément.

4.1. Prélèvement direct

Ce type de prélèvement s'applique à toutes les surfaces et tous les équipements, à condition que les points à prélever soient accessibles.

4.1.1. Méthode de prélèvement

Les **prélèvements directs peuvent être menés :**

- par essuyage ou écouvillonnage d'une surface menée, selon le cas :
 - o à sec,
 - o en imprégnation avec un solvant,
 - o ou en combinaison,
- par contact avec un support imprégné de solvant, ou avec une empreinte gélosée pour l'analyse bactériologique.

4.1.2. Choix du matériel de prélèvement

Les choix des supports, solvant et surfaces de prélèvement doivent être justifiés :

Le support de prélèvement (tissu d'essuyage, empreinte gélosée, écouvillon) doit être le plus inerte possible. Il doit comporter une contamination initiale faible ou inexistante et ne doit pas relarguer de substance qui interfère avec le contaminant recherché. On tiendra compte de :

- la matière,
- les dimensions : taille, épaisseur
- la stérilité,

Le solvant de prélèvement doit permettre de récupérer la totalité du contaminant. Il sera choisi pour :

- La **solubilité** du contaminant recherché dans ce solvant,
- La **nature de la surface** à prélever : aucune interaction avec la surface ne doit être observée,
- Le **support de prélèvement** utilisé,
- La **facilité** et la **sécurité** de manipulation.

Le solvant devra être choisi pour sa capacité à **solubiliser et récupérer** le résidu, il ne doit pas au contraire provoquer son étalement.

La surface de prélèvement : en général, on prélève une surface de 25 cm² (5 x 5 cm) délimitée par un gabarit, un ruban adhésif ou une équerre, pour les équipements en contact direct avec le traceur. Pour les équipements sans contact avec le traceur, on pourra prélever une surface de 100 cm² (10 x 10 cm).

De plus, le traceur doit pouvoir être **extrait** du support de prélèvement ; la méthode à utiliser doit être justifiée : il s'agit de le remettre en solution dans un solvant approprié pour pouvoir l'analyser. On peut par exemple optimiser l'agitation, le temps de contact, le chauffage, utiliser des ultrasons, etc. Il est conseillé de vérifier le rendement de traitement.

Le protocole d'échantillonnage doit préciser :

- ↳ la **surface** à prélever : nature, degré d'usure, taille à prélever
- ↳ la nature du pochoir (gabarit, adhésif, équerre) et sa nature (téflon, PVC, inox)

- ↳ le nombre de **passages** lors de l'écouvillonnage ou l'essuyage,
- ↳ la **direction** et le **sens** des passages,
- ↳ le type de **support** de prélèvement,

4.1.3. Validation de la méthode de prélèvement

4.1.3.1. *Principe*

La validation de la méthode de prélèvement est une étape obligatoire. Elle a pour but de s'assurer que cette méthode de prélèvement permet de récupérer de façon adéquate le résidu contaminant présent sur les surfaces. Ceci est démontré par une **étude des taux de recouvrement**.

Le taux de recouvrement est défini comme le rendement obtenu après contamination d'une surface déterminée par une quantité connue de traceur.

Les études des taux de recouvrement consistent à déposer une quantité connue de traceur sur un support de prélèvement. La surface est échantillonnée par la méthode que l'on cherche à valider et l'échantillon est analysé par la méthode analytique validée.

Le taux de récupération est le rapport :

$$R\% = \frac{\text{Quantité de résidu retrouvée après échantillonnage}}{\text{Quantité de résidu déposée}} \times 100$$

Il est utilisé pour **ajuster les résultats analytiques** obtenus afin de compenser le recueil incomplet des résidus, et ainsi refléter la contamination potentielle des surfaces et équipements

En outre, ce calcul est un moyen de **choisir le type de support d'essuyage** et le solvant de prélèvement à utiliser : le matériel permettant d'obtenir le meilleur taux de recouvrement sera choisi.

La méthode de détermination du taux de recouvrement est détaillée dans la figure 20.

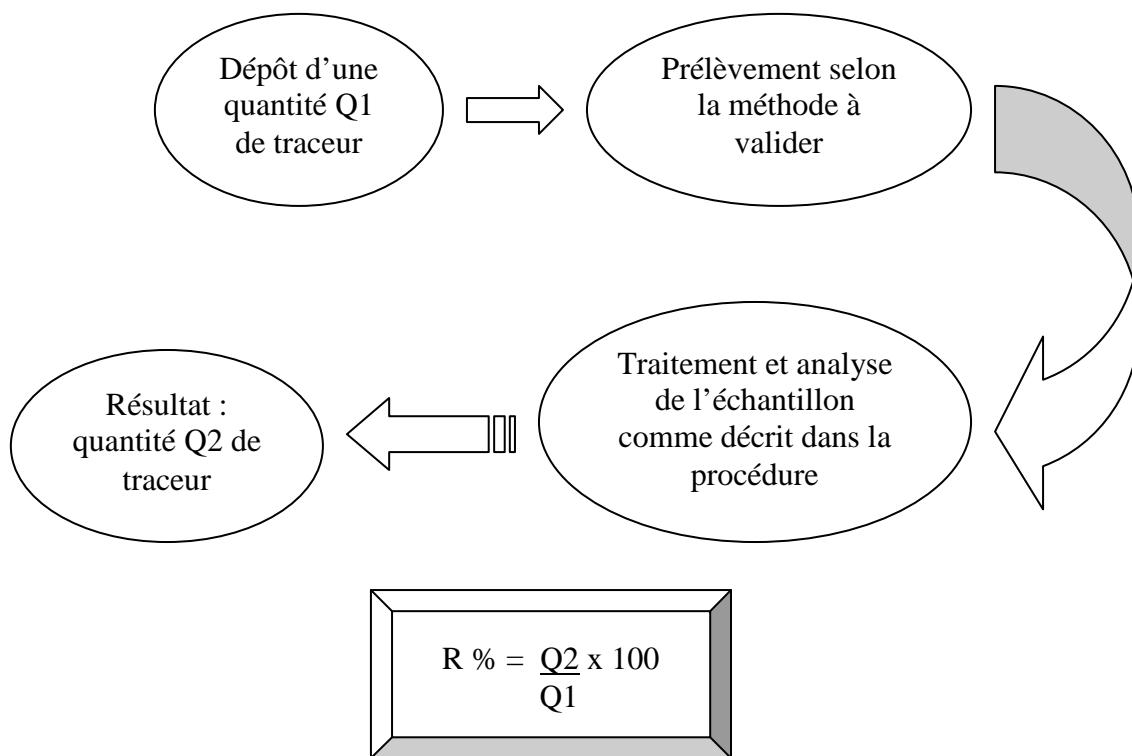


Figure 20 : Détermination du taux de recouvrement

4.1.3.2. Réalisation des essais

Les études du taux de recouvrement seront effectuées pendant la phase de mise au point de la méthode de prélèvement afin de pouvoir l'optimiser pour permettre une récupération des résidus de manière efficace et reproductible.

Les essais sont réalisés **dans des conditions aussi proches que possible des conditions normales de prélèvement** : mêmes support et technique de prélèvement, volumes de solvant de prélèvement et d'extraction, traitement de l'échantillon. Tous les types de matériaux et tous les produits prélevés lors de la validation de nettoyage seront représentés.

Pour chaque produit et chaque concentration testée, les tests sont à mener **au moins trois fois** afin de vérifier la reproductibilité de la méthode.

Les **quantités de résidu à déposer** entourent en général le critère d'acceptation. On peut choisir de déposer une quantité correspondant à la limite de quantification de la méthode analytique si celle-ci est proche du critère d'acceptation.

Le taux de recouvrement est calculé pour **2 ou 3 concentrations** sur 3 essais.

4.1.3.3. Critères d'acceptation

La validation de la méthode de prélèvement sera acceptable si :

- Les essais sont réalisés au moins à 3 reprises.
- Des taux de récupération acceptables doivent être supérieurs à 70%.
- Concernant le coefficient de variation :
 - o Si $CV > 10\%$: le taux de récupération le plus faible est retenu
 - o Si $CV < 10\%$: le taux de récupération est choisi entre la moyenne et le pire des cas

4.1.3.4. Optimisation des taux de recouvrement

Si le taux de recouvrement s'avère insuffisant ou montre une variabilité trop importante, on pourra l'optimiser en :

- ▶ **augmentant le nombre de passages** du support d'essuyage, la force et la vitesse des passages afin de décrocher d'éventuels résidus collés à la surface,
- ▶ modifiant le **chemin** du support d'essuyage,
- ▶ **augmentant ou diminuant la surface** à prélever : si l'on constate une saturation en produit de l'écouvillon ou du support d'essuyage lors des essais, on diminuera la surface à prélever. Au contraire, si le taux de recouvrement est trop faible, on augmentera la surface à prélever afin d'avoir des taux plus élevés et plus reproductibles,
- ▶ **saturant ou non** de solvant le support de prélèvement : un écouvillon saturé en solvant de prélèvement ne permet pas forcément de récupérer tous les résidus. Il peut donc être proposé de ne l'imprégnier que faiblement afin de ne pas laisser la surface humide après le prélèvement,
- ▶ **modifiant le traitement** du support d'essuyage : augmenter la durée d'agitation, la température, diminuer le volume d'extraction dans la mesure du possible,...
- ▶ choisissant une **technique** par imprégnation, à sec ou une combinaison de ces deux techniques : l'utilisation d'un premier écouvillon imprégné de solvant suivie de l'essuyage par autant de supports sec que nécessaire pour assécher la surface peut s'avérer très efficace [25].

4.2. Prélèvement indirect

Cette méthode s'applique uniquement aux **équipements**, en particulier ceux qui présentent des difficultés de démontage ou d'accessibilité. Il est réalisé en prélevant un volume connu de solvant en effectuant un **rinçage après un nettoyage complet** ou en **prélevant le dernier fluide de rinçage**. Le plus souvent, le point de prélèvement est choisi en fin de circuit de lavage, où le résultat sera le plus représentatif.

Le **traitement de l'échantillon** est ici remarquablement allégé : une analyse directe est possible si l'échantillon est suffisamment concentré, et dans le cas contraire une étape de concentration ou d'évaporation est nécessaire.

Le choix du **solvant** de prélèvement est basé sur :

- la solubilité du traceur et sa stabilité dans ce solvant,
- la nature de la surface à prélever,
- la facilité et la sécurité de manipulation,
- le coût.

Le **volume** de solvant à prélever doit être suffisamment important pour rincer la totalité des parois, et suffisamment faible pour limiter la dilution des traceurs. Il doit tenir compte de la limite de quantification de la méthode analytique.

Concernant le prélèvement par **rinçage supplémentaire**, deux types de méthodes sont utilisés :

- ▶ par **trempage** de pièces ou de petit matériel dans un volume de solvant pendant un temps donné,
- ▶ par **rinçage** d'un matériel dans des conditions définies : par **NEP** : remplissage, agitation si possible ou circulation pendant un temps suffisant pour entraîner les contaminants, puis vidange ou par aspersion, ruissellement ou pulvérisation **manuelle** ou semi-manuelle.

Le protocole d'échantillonnage devra ici préciser :

- ↳ la **surface** prélevée : type, taille, nature
- ↳ le type de **rinçage** (manuel, automatisé) et sa description :

- remplissage puis vidange,
- écoulement sur les surfaces à prélever puis récupération,

- trempage dans un bas avec ou sans ultrasons,...
- ↳ **volume** de solvant de rinçage,
- ↳ type de **récipient** de récupération de l'échantillon.

Dans le cas de prélèvement du fluide de rinçage **final**, seront précisés uniquement :

- ↳ le **volume** de solvant de rinçage,
- ↳ le type de **récipient** de récupération de l'échantillon.

Ce type de méthode requiert aussi une validation. Il est difficile de simuler les mêmes conditions, en particulier dans le cas d'un NEP. On pourra dans ce cas définir une étude de laboratoire définissant les conditions défavorables. Il est possible de simuler les conditions de rinçage pour démontrer si le processus permet effectivement d'éliminer le résidu des surfaces [28, 29, 31].

4.3. Méthode placebo

Cette méthode consiste à fabriquer un lot de produit sans principe actif ou contenant un nombre limité de composants. Des prélèvements du produit en début, milieu et fin de production sont réalisés et le dosage du principe actif est réalisé.

Elle suppose que la contamination croisée entre le produit précédent et le produit suivant est homogène, ce qui peut être vérifié dans certains cas : par exemple, pour la fabrication de formes liquides, la contamination d'une cuve entraînera une contamination homogène du liquide suivant stocké dans cette cuve. En revanche, sur des équipements comme une presse, un lit d'air fluidisé, etc., la contamination des produits suivants ne sera pas homogène. On ne peut pas prouver que la prise d'essai est représentative de l'ensemble des produits contaminés.

Cette méthode entraîne d'autre part une augmentation du temps de mobilisation des équipements et des coûts. Elle doit être corrélée à une autre méthode car est jugée insuffisante par les autorités, et ne peut être appliquée seule que dans certains cas particuliers et justifiés, notamment lors de l'utilisation de matériel dédié. Dans ce cas le risque de contamination croisée est quasi inexistant et l'absence de traceur dans le placebo fabriqué peut suffire à valider le nettoyage effectué.

4.4. Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvement

| AVANTAGES | INCONVENIENTS |
|---|--|
| PRELEVEMENT DIRECT | |
| Conformité aux exigences de la FDA et aux recommandations des BPF | |
| Meilleure connaissance de la répartition de la contamination dans l'équipement | Le plan d'échantillonnage doit être représentatif |
| Possibilité de modélisation au laboratoire du taux de récupération | Difficulté de réalisation sur le terrain (accessibilité, reproductibilité,...) |
| Concentration importante de l'échantillon permettant une détection analytique plus facile que dans le cas des eaux de rinçage | Validation de la méthode analytique lourde (voir chapitre suivant) |
| Possibilité de récupérer des résidus qui nécessitent une action physique et mécanique (résidus séchés sur les surfaces) | Nécessité de valider les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ➢ Taux de recouvrement ➢ Calculs des surfaces des équipements ➢ Rendement d'extraction des échantillons |
| Possibilité d'évaluer la contamination des endroits difficiles à nettoyer | |
| Adapté à de nombreux équipements | |
| PRELEVEMENT INDIRECT | |
| Permet l'échantillonnage de surfaces non accessibles | La contamination résiduelle ne peut pas être cartographiée |
| Calcul de la surface de chaque équipement non nécessaire | Non utilisable sur tous les équipements |
| Augmentation du taux de récupération possible par évaporation du solvant | Problèmes de sécurité et coût de mise en œuvre pour les autres solvants que l'eau |
| Contamination plus représentative de l'ensemble des surfaces à évaluer | Connaître le volume total de fluide de rinçage |
| PRELEVEMENT PAR RINÇAGE SUPPLEMENTAIRE | |
| Volume réduit permettant une grande sensibilité de la méthode | Un rinçage de plus peut être nécessaire en cas d'utilisation de solvant n'entrant pas dans le procédé de production |
| Choix du solvant permettant une meilleure solubilisation du traceur par rapport au rinçage final | |
| PRELEVEMENT PAR RINÇAGE FINAL | |
| Rinçage reproductible dans le cas des nettoyages automatisés | Critère d'acceptation insuffisant : le dernier rinçage donne le résultat de la contamination éliminée et non de la contamination résiduelle |
| | Dilution importante du contaminant |
| | Insuffisant seul pour la FDA |

| AVANTAGES | INCONVENIENTS |
|--|--|
| METHODE PLACEBO | |
| Simulation des conditions réelles de fabrication | Utilisable seulement lorsque la contamination est récupérée de façon homogène dans le placebo, donc non applicable pour les formes solides, plutôt applicable pour les formes liquides |
| Mise en œuvre facile | Temps d'immobilisation des équipements et donc coût élevé |
| | Impossible d'effectuer une cartographie de la contamination résiduelle |
| Pas de développement de nouvelle méthode analytique lorsque la sensibilité le permet | Le risque de trop grande dilution peut poser des problèmes de seuil de détection de la méthode analytique |
| | L'interférence des excipients diminue la sensibilité de la méthode analytique |

Tableau 15 : Avantages et inconvénients des différentes méthodes de prélèvement [25, 26]

4.5. Discussion concernant méthodes de prélèvement [28]

Certaines incompréhensions concernant le choix des méthodes de prélèvement sont observées dans l'industrie pharmaceutique :

La première suppose que les autorités ne tolèrent pas le seul prélèvement des eaux rinçage seul. Cette incompréhension est due au fait que lors des premières validations de nettoyage, la technique du prélèvement des eaux de rinçage n'était pas utilisée de façon appropriée et les critères d'acceptation étaient mal définis. De plus, les études des taux de recouvrement n'avaient pas été effectuées.

Or les textes réglementaires (PIC/S, FDA) stipulent clairement que cette méthode est acceptable. Notons cependant que le référentiel établi par la PIC/S (19) précise qu'en général, la meilleure décision est d'effectuer une combinaison de prélèvements directs et indirects.

La méthode de prélèvement des eaux de rinçage est donc tout à fait acceptable d'un point de vue réglementaire, à condition que soient bien détaillées les conditions de prélèvement et les taux de recouvrement.

La seconde incompréhension observée consiste à croire que les résultats obtenus avec une méthode par prélèvement des eaux de rinçage doivent obligatoirement être corrélés à des résultats obtenus par prélèvement direct. Cela supposerait qu'il existe une relation directe

entre ces deux types de valeurs, chose impossible puisqu'elles mesurent deux choses différentes.

En effet, le prélèvement direct mesure la quantité de résidu sur une surface peu étendue, correspondant en principe à un endroit critique. En revanche, le prélèvement des eaux de rinçage couvre une surface nettement plus étendue et mesure la contamination moyenne à travers tout l'équipement prélevé.

Si une non-conformité est observée dans le cas d'un prélèvement direct, elle sera due à la criticité de l'endroit prélevé : les prélèvements des autres endroits pourront donner des résultats conformes. Dans ce cas, il est probable que le prélèvement des eaux de rinçage donne un résultat acceptable.

A l'inverse, si l'on observe une non-conformité lors du prélèvement des eaux de rinçage, l'on peut supposer qu'au moins l'un des prélèvements direct sera contaminé (ce qui se vérifie si les critères d'acceptation et la localisation des points critiques sont pertinents).

En conclusion, corréler les résultats obtenus par ces deux types de prélèvement n'apporte aucune pertinence supplémentaire à l'étude. Il est plus important de passer du temps sur la définition des critères d'acceptation et sur l'étude de la criticité des zones à échantillonner.

5. SELECTION ET VALIDATION DES METHODES D'ANALYSE

La méthode d'analyse doit être validée et suffisamment sensible. Le choix sera fait entre des méthodes qualitatives et des méthodes quantitatives, ces dernières seront privilégiées dans tous les cas où cela sera possible.

Le choix de la méthode analytique peut se porter soit sur des techniques spécifiques présentant la particularité de ne rechercher que le seul traceur, ou des techniques globales rendant compte de la contamination totale.

5.2 Les méthodes utilisées

5.1.1. Analyses physico-chimiques

Les différentes méthodes d'analyse varient de la plus simple à la plus complexe, et selon la manière dont les échantillons doivent être préparés pour les analyses. Les méthodes utilisées, leurs caractéristiques, avantages, inconvénients et applications sont détaillés dans le tableau suivant [26] :

| METHODE | CARACTERISTIQUES | | | | | |
|----------------------------|------------------|-------------|----------------|----------|------------|------|
| | Sensibilité | Spécificité | Identification | Rapidité | Simplicité | Coût |
| Caractères organoleptiques | + | + | Non | +++ | +++ | + |
| Mesure du pH | ++ | + | Non | +++ | +++ | ++ |
| Résistivité / Conductivité | ++ | + | Non | +++ | +++ | ++ |
| Dosage acide / base | ++ | + | Oui | ++ | ++ | ++ |
| Perte à la dessiccation | ++ | + | Oui | ++ | ++ | + |
| Spectrophotométrie | +++ | ++ | Oui | ++ | +++ | ++ |
| CCM | ++ | +++ | Oui | ++ | ++ | ++ |
| CLHP | +++ | +++ | Oui | ++ | + | +++ |
| CPG | +++ | +++ | Oui | ++ | + | +++ |
| Méthodes biochimiques | +++ | +++ | Oui | ++ | ++ | ++ |
| COT | +++ | Non | Oui | ++ | ++ | +++ |

Tableau 16 : Caractéristiques des méthodes d'analyse physicochimiques [10]

| AVANTAGES | INCONVENIENTS | APPLICATIONS | SIMPLICITE |
|--|--|---|------------|
| OBSERVATION DES CARACTERES ORGANOLEPTIQUES | | | |
| Simple Résultat immédiat Non invasif Pas de préparation d'échantillon | Qualitatif Non spécifique | Résidus chimiques Excipients Agent de nettoyage | |
| MESURE DU PH | | | |
| Rapide Peu coûteux Peut être adapté à la surveillance en ligne | Non spécifique Pour composés solubles dans l'eau | Agent de nettoyage | |
| RESISTIVITE / CONDUCTIVITE | | | |
| Rapide Peut être adapté à la surveillance en ligne | Non spécifique | Agent de nettoyage | |
| DOSAGE ACIDE / BASE | | | |
| Quantification précise Seuil de détection satisfaisant | Non spécifique | Agent de nettoyage | |
| PERTE A LA DESSICCATON | | | |
| Spectre large Simple et peu coûteux | Non spécifique | Résidus chimiques Excipients Agents de nettoyage | |
| SPECTROPHOTOMETRIE | | | |
| Plus sensible | Peu spécifique | Résidus chimiques Excipients | |
| CCM (CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE) | | | |
| Spécifique Peu coûteux | Sensibilité insuffisante dans certains cas | Résidus chimiques Excipients | |
| CLHP (CHROMATOGRAPHIE EN PHASE LIQUIDE) | | | |
| Spécifique Suffisamment sensible et spécifique Quantification précise | Appareillage et personnel qualifiés nécessaires Méthode plus coûteuse | Résidus chimiques Excipients | |
| CPG (CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE) | | | |
| Mêmes caractéristiques que la CLHP | | Résidus chimiques Excipients Composés volatils | |
| METHODES BIOCHIMIQUES | | | |
| Spécifiques Seuil de détection adapté Kits de dosage | Coûteux Difficile à valider | Résidus chimiques Excipients | |
| COT (CARBONE ORGANIQUE TOTAL) | | | |
| Applicable aux produits organiques et hydrosolubles Haute sensibilité | Non spécifique Appareillage coûteux | Résidus chimiques Excipients Agent nettoyage Protéines | |

SENSIBILITE

Tableau 17 : Avantages, Inconvénients et Applications des différentes méthodes d'analyse
[10]

5.1.2. Analyses microbiologiques

Parmi les méthodes d'analyse microbiologique, certaines sont décrites à la Pharmacopée Européenne, et d'autres ont été développées notamment par l'industrie agro-alimentaire. Notons que, quelle que soit la technique employée, ce sont les résultats qui importent, et leur interprétation de par leur comparaison et leur nombre.

Les méthodes les plus employées et décrites à la Pharmacopée Européenne sont la filtration sur membrane, qui ne convient qu'aux échantillons sous forme liquide, l'ensemencement direct qui convient aux échantillons liquides et solides, et le test LAL qui permet la détection des endotoxines, ce qui peut témoigner d'une contamination microbiologique ancienne. Ce dernier test est relativement coûteux, et n'est appliqué que dans le cas des formes stériles.

D'autres méthodes moins fiables et plus coûteuses, comme l'ATP-métrie ou l'épifluorescence peuvent être utilisées pour le contrôle en ligne de la contamination microbiologique.

En général, pour la validation de nettoyage, on utilise des méthodes décrites à la Pharmacopée, et qui sont de fait déjà validées.

5.2 Choix d'une méthode d'analyse physico-chimique

Les méthodes spécifiques et non spécifiques préconisées pour les recherches de traces de principe actif sont respectivement la CLHP et la mesure du COT (Carbone Organique Total). Nous nous attarderons donc sur ces deux méthodes.

5.2.1. Rappel : principe de la mesure du COT

Cette méthode est applicable uniquement à tous les produits contenant du carbone, qu'il s'agisse de matières premières entrant dans la fabrication du produit (principe actif, excipient), de protéines, de produits intermédiaires ou d'agents de nettoyage [27].

La mesure du COT est basée sur l'oxydation du carbone présent et la mesure du dioxyde de carbone (CO_2) produit.

Les phases d'une telle analyse sont donc :

- ➲ l'oxydation complète des molécules organiques d'un échantillon en solution aqueuse grâce aux rayons ultraviolets ou par combustion
- ➲ la mesure du CO₂ produit par des méthodes d'infrarouge non dispersif, ou par mesure de la conductivité.
- ➲ l'expression de cette réponse en concentration en carbone : ce calcul tient compte de la présence de carbone au début de l'analyse, due à différentes sources comme du CO₂ dissout ou du bicarbonate. Le carbone organique est donc la différence entre le carbone total mesuré et le carbone présent au départ.

Les appareillages de mesure du COT diffèrent de par la méthode utilisée pour oxyder les molécules organiques en solution, et par la méthode utilisée pour mesurer le CO₂ résultant.

Cette méthode n'étant pas spécifique, son application à la validation de nettoyage suppose que tous les résidus détectés proviennent du principe actif. Si la mesure du COT donne un résultat inférieur au seuil préalablement défini, alors il n'est pas nécessaire d'identifier le contaminant.

En revanche, si les résultats dépassent ce seuil, il conviendra d'utiliser une méthode spécifique telle que la CLHP pour déterminer si la contamination résiduelle est due au principe actif traceur, à un excipient ou à un agent de nettoyage [26].

Cette méthode est acceptée par la FDA à condition de montrer que le composé étudié est détectable par cette méthode à des concentrations de l'ordre du seuil de contamination tolérable. De plus, un grand nombre d'études ont prouvé la fiabilité de cette méthode dans le cadre de la validation de nettoyage.

5.2.2. Choix de la méthode à utiliser

L'intérêt de choisir l'une ou l'autre de ces méthodes doit être discuté au cas par cas : les méthodes non spécifiques sont simples à mettre en œuvre, permettent une analyse rapide et possèdent une sensibilité élevée. Leur principal inconvénient est la non spécificité. Par

ailleurs la CLHP présente l'avantage d'être spécifique, mais les analyses sont plus longues et plus complexes à mettre en œuvre.

Certains industriels pensent qu'une méthode non spécifique ne peut pas être acceptable, et que lors de l'utilisation de la mesure du COT, les résultats doivent être corrélés à ceux obtenus avec une analyse par CLHP. Ces affirmations méritent d'être discutées :

Les méthodes non spécifiques mesurent un résultat sans déterminer à quel composant il est dû. Elles sont souvent considérées comme moins fiables que les méthodes spécifiques. En réalité, en raison de cette non spécificité, si les seuils d'acceptation sont bien définis, le fait d'utiliser une méthode comme la mesure du COT rend encore plus difficile pour l'industriel d'atteindre ses objectifs.

Les seules exigences de la FDA concernant l'utilisation de telles méthodes sont que l'oxydation de l'échantillon et la mesure du CO₂ soient appropriées. Il suffit donc de démontrer l'applicabilité de la méthode au cas étudié. D'autre part, tout le carbone mesuré devra être considéré comme provenant du traceur recherché, et le carbone présent au départ de l'analyse devra être minimisé.

De plus, le fait de devoir relier les résultats de cette méthode à une méthode spécifique comme la CLHP n'est en aucun cas une obligation.

En effet, si cela implique que les deux méthodes soient validées, compte tenu de la lourdeur de la démarche, on peut se demander dans quelle mesure cela présente un intérêt. Si l'on dispose d'une méthode de CLHP validée, il paraît inutile de développer une autre méthode. Ajoutons qu'en utilisant une méthode spécifique, la probabilité d'atteindre les critères d'acceptation est plus importante (elle présente moins d'interférence qu'une méthode non spécifique) [28].

En conclusion, les deux types de méthodes peuvent être utilisées, à condition d'être utilisées correctement.

5.3 La validation analytique

Comme nous l'avons précisé, la méthode analytique doit être validée, et ses limites de détection doivent être adaptées aux seuils de quantification établis. Comme nous l'avons déjà précisé que le critère d'acceptation devra être établi indépendamment de la limite de quantification, et lorsque cette dernière s'avère insuffisante, il faudra réévaluer et optimiser la méthode analytique.

C'est la méthode analytique qui doit s'adapter au seuil de contamination maximale et non le contraire.

Nous n'étudierons dans cette partie que la validation analytique à réaliser dans le cadre de la mise en place d'une validation de nettoyage. Les critères de validation seront donc adaptés à ce type de démarche. Notons qu'il existe des logiciels qui permettent d'effectuer les tests statistiques de validation de chacun des critères de la validation analytique.

Ces critères sont les suivants [29] :

5.3.1. Spécificité

Une procédure est dite spécifique lorsqu'on a la garantie que le signal mesuré provient uniquement de la substance à analyser.

Dans ce cadre d'une validation de nettoyage, la spécificité de la méthode analytique vis-à-vis du traceur doit être validée par rapport :

- ➲ aux autres produits entrant dans la composition du produit fini
- ➲ aux produits passant sur le même équipement
- ➲ aux solvants de prélèvement et d'extraction
- ➲ au support d'essuyage
- ➲ à la surface à prélever
- ➲ au détergent

La première partie de la validation est donc d'analyser ces différents composés individuellement et de vérifier que l'on n'observe aucune interférence avec le signal du traceur.

5.3.2. Linéarité

Il s'agit de la capacité, à l'intérieur d'un certain intervalle, d'obtenir des résultats directement proportionnels à la concentration en traceur à examiner dans l'échantillon.

L'intervalle de concentrations à valider est couvert par une série de 5 concentrations au minimum régulièrement espacées et positionnées, par exemple autour de 60, 80, 100, 120 et 140 % de la quantité théorique de traceur (quantité maximale acceptable).

On effectue donc 3 gammes de 5 points au moins sur des solutions témoins indépendantes à raison d'une série par jour.

Pour que la linéarité soit validée dans cet intervalle :

Le coefficient de corrélation doit être supérieur ou égal à 0,99000.

Les tests statistiques suivants doivent être conformes :

- Tests de comparaison des ordonnées à l'origine
- Test d'homogénéité des variances
- Test d'existence des pentes
- Validité des ajustements
- Test de comparaison des ordonnées à l'origine
- Test de comparaison des pentes

5.3.3. Exactitude

Elle exprime l'étroitesse de l'accord entre la valeur qui est acceptée soit comme une valeur conventionnellement vraie, soit comme une valeur de référence acceptée, et la valeur trouvée (valeur moyenne) obtenue en appliquant la procédure d'analyse un certain nombre de fois.

Dans le cadre de la validation de nettoyage, l'exactitude est assimilée à la mesure du taux de recouvrement : elle mesure l'écart entre la valeur vraie, c'est-à-dire la quantité de traceur effectivement déposée sur la surface, et la valeur trouvée, c'est-à-dire la quantité récupérée. On tolère un taux de recouvrement supérieur à 70 %.

5.3.4. Fidélité

La fidélité de la procédure exprime le degré de dispersion entre une série provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites : les essais effectués sur des produits identiques dans des circonstances présumées identiques, ne conduisent généralement pas à des résultats identiques. Cela est dû à l'existence d'erreurs aléatoires, inhérentes à toute méthode d'essai.

Les facteurs contribuant à la variabilité d'une méthode analytique comprennent :

- ➲ L'opérateur,
- ➲ L'équipement utilisé
- ➲ L'étalonnage de l'équipement
- ➲ L'environnement (température, humidité, pollution de l'air,...)
- ➲ Les réactifs

La **fidélité** fournit une explication sur les erreurs liées au hasard. Elle s'exprime par la mesure de la reproductibilité et de la répétabilité. Ces deux mesures extrêmes de la variabilité sont suffisantes pour convenir à la plupart des cas courants :

La **répétabilité** se rapporte à des essais de la même grandeur, réalisés dans des conditions aussi stables que possible, dans de courts intervalles de temps, dans un même laboratoire, par le même opérateur employant le même équipement.

La **reproductibilité** a trait à des essais réalisés dans des conditions variables, par différents opérateurs et équipements, et à des jours différents.

Le protocole de détermination de ces critères peut être exprimé sous la forme d'un plan expérimental.

5.3.5. La sensibilité

Il s'agit de la capacité d'une méthode à enregistrer de faibles variations de la concentration. Elle constitue en somme la variation minimale qu'il faut imposer à la grandeur X à déterminer pour obtenir une variation significative du signal mesuré y.

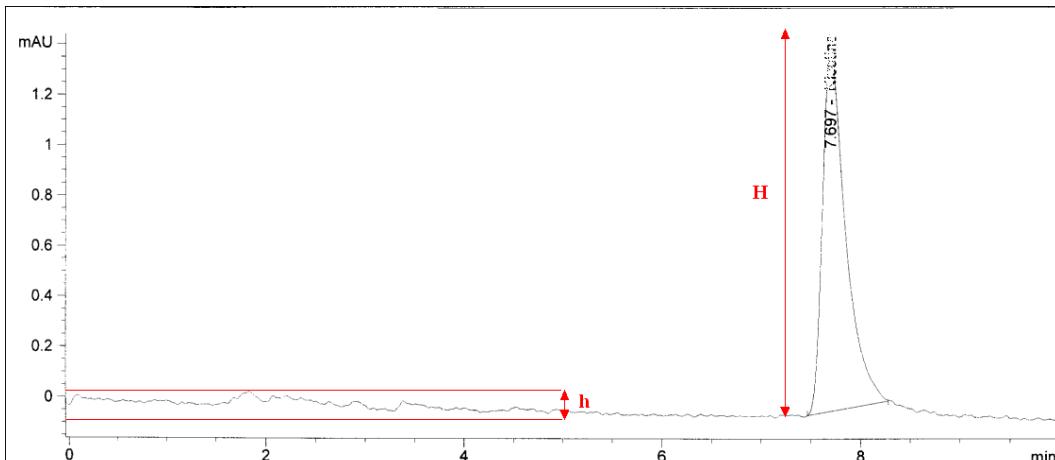
5.3.6. Seuils de détection et de quantification

Le seuil de détection est la plus petite quantité d'une substance que l'on peut détecter sans pouvoir la quantifier. De même, le seuil de quantification est la plus petite quantité d'une substance que l'on peut quantifier.

Leur **détermination** est faite selon le protocole suivant :

On effectue n mesures indépendantes sur des échantillons contenant l'ensemble des constituants. L'amplitude maximale du bruit de fond, notée h , est mesurée sur un intervalle d'environ 20 fois la largeur du pic principal à mi-hauteur. H représente la hauteur du pic. Le rapport signal/bruit (S/B) est déterminé par la formule suivante :

$$S/B = 2 \times h/H$$



En fonction du rapport S/B obtenu lors de la première analyse, des dilutions de l'échantillon sont préparées et analysées jusqu'à obtenir des valeurs de :

$S/B = 3$, correspondant au seuil de détection
 $S/B = 10$, correspondant au seuil de quantification

Dans le cadre de la validation de nettoyage, les limites de détection et de quantification doivent être déterminées sur le traceur, le seuil de quantification devra être inférieur au critère d'acceptation affecté du taux de recouvrement.

Si tel n'est pas le cas, la méthode analytique devra être optimisée.

5.3.7. Robustesse

L'étude de la robustesse permet de définir les variations admissibles de chacun des paramètres opératoires critiques qui sont sans effet sur la validité des résultats fournis, ces paramètres étant étudiés séparément les uns des autres, ou regroupés. Comme pour l'étude de la linéarité, les essais de détermination de la robustesse sont regroupés sous la forme d'un plan d'expérience.

6. RELATION ENTRE LA VALIDATION DE PRELEVEMENT ET LA VALIDATION ANALYTIQUE

La figure suivante montre que lors d'un **prélèvement par essuyage**, il est indispensable de mettre au point **en parallèle** les méthodes de prélèvement et d'analyse : les méthodes sont mises au point dans un premier temps, puis plusieurs situations peuvent être rencontrées : Si la méthode est spécifique, c'est-à-dire que ni les solvants de prélèvement et d'extraction, ni le support d'essuyage ne présentent d'interférence, les études du taux de recouvrement pourront être réalisée. Dans le cas contraire, ces choix devront être réévalués.

Si le taux de recouvrement est inférieur à 70 % mais non variable (coefficient de variation inférieur à 10%), c'est la méthode analytique qui devra être réévaluée : la méthode de prélèvement apparaît reproductible. En revanche, si les taux calculés sont trop variables, quel que soit le taux de recouvrement, la méthode de prélèvement devra être optimisée comme nous l'avons décrit précédemment.

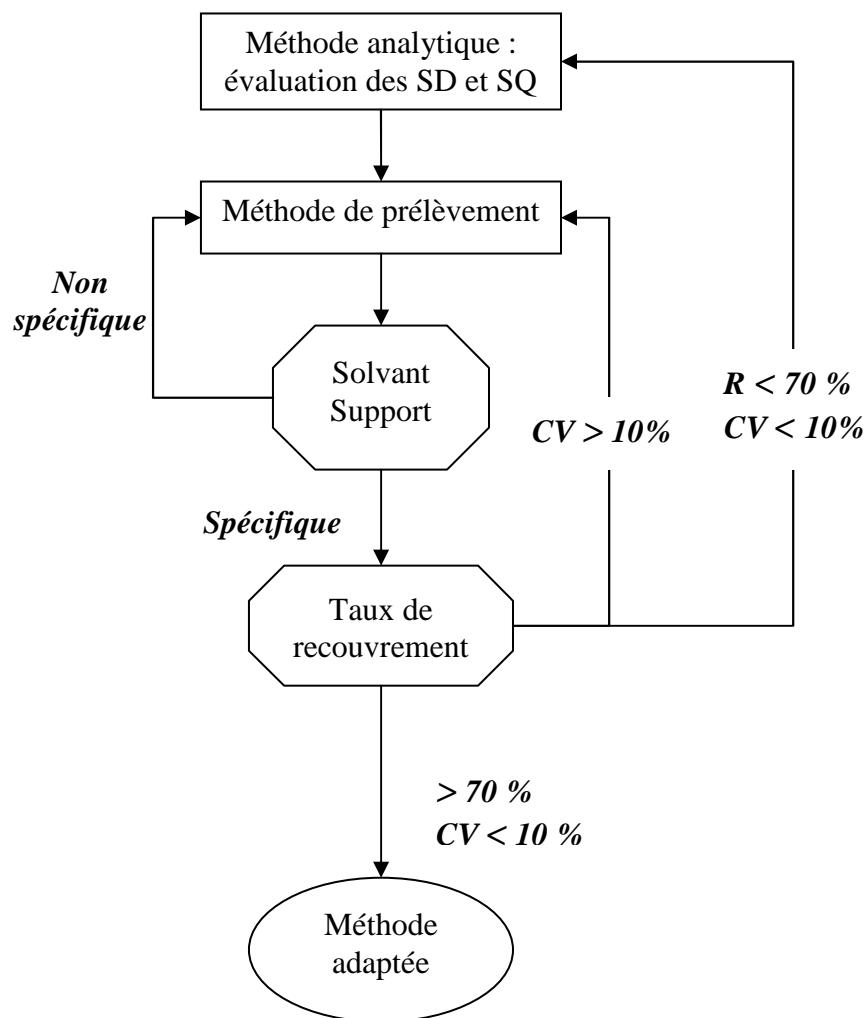


Figure 21 : Mise au point et optimisation des techniques de prélèvement et analytique

Lors d'un prélèvement par rinçage supplémentaire, la démarche est la suivante :

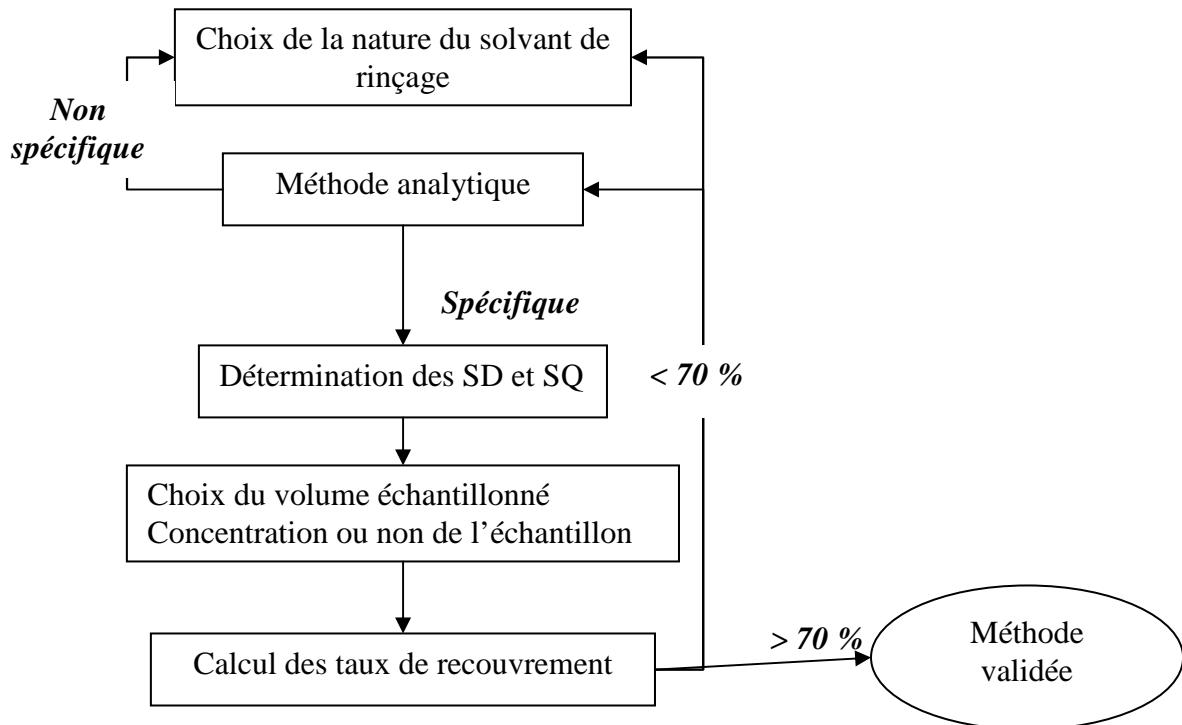


Figure 22 : Mise au point du prélèvement par rinçage supplémentaire

Le traitement de l'échantillon va dépendre des seuils de détection et de quantification de la méthode analytique.

7. DUREE DE VALIDITE DU NETTOYAGE ET REVALIDATION [30]

7.1 Temps de latence entre la fin de la production et le nettoyage

Cette durée est aussi appelée DEHT (Dirty Equipment Hold Time). Elle doit être définie et validée : en effet, des changements de nature de la souillure, comme un assèchement, une humidification ou un développement bactérien peuvent intervenir dans le cas de temps de latence trop longs. L'efficacité du nettoyage en sera directement affectée.

Pour définir ce temps de latence maximal, on peut ici aussi se placer dans les conditions « worst case », c'est-à-dire valider le nettoyage après avoir attendu la durée maximale pouvant séparer la fin de la production du nettoyage.

Dans certains cas, le nettoyage n'est pas effectué directement après la production : ici, les opérateurs attendent volontairement qu'ait lieu le changement de nature de la souillure afin de pouvoir plus facilement l'éliminer. Dans ce cas, on définira un temps minimal de latence entre la fin de la production et le nettoyage.

7.2 Durée de validité du nettoyage

Il s'agit du CEHT ou Cleaned Equipment Hold Time, c'est-à-dire la durée entre le nettoyage et la reprise de la production. Cette notion est importante au niveau des sites de production, qui voient souvent leur activité interrompue pendant les périodes d'arrêt de l'usine. Il conviendra de définir si, au moment de la reprise, un nettoyage des équipements est nécessaire avant de démarrer la production ou si celle-ci peut être démarrée directement.

Cela aura évidemment un impact sur le temps d'immobilisation des équipements et sur la rentabilité de l'usine. Il appartient donc à l'industriel de démontrer que l'équipement ne nécessite pas d'être renettoyé en deçà d'une durée définie.

Cette durée dépend de la qualité du nettoyage effectué, du design des équipements, des conditions de stockage et de la maîtrise des contaminations dans l'environnement : la contamination peut en effet être extérieure (poussière) ou endogène (bactéries, levures).

Le seul moyen de déterminer et de prouver la durée de validité du nettoyage est de vérifier la propreté pendant une période de non utilisation des équipements : tant que la contamination sera inférieure au seuil d'acceptation, le nettoyage sera validé. C'est la méthode appliquée en partie 3 : Exemple d'application. Pendant la durée d'immobilisation des équipements, des

prélèvements pour analyse bactériologique sont effectués, et la durée pendant laquelle ces derniers demeurent inférieurs au critère d'acceptation constitue la durée de validité du nettoyage.

7.3 Revalidation

Comme pour les qualifications des équipements, les procédures de nettoyages font l'objet de revalidations.

Lorsque aucun changement n'est effectué au niveau de l'agent de nettoyage utilisé, des matériaux présents, des équipements et des produits fabriqués, la revalidation périodique sera suffisante. Les validations périodiques sont effectuées selon une fréquence déterminée par le plan directeur de validation. Cette fréquence est propre à chaque industrie et justifiée par l'assurance qualité.

En outre, lors de la fabrication d'un nouveau produit, l'intérêt de revalider la méthode de nettoyage devra être réévalué : si la méthode de nettoyage à appliquer après la fabrication de ce produit reste la même, il conviendra d'évaluer si le nouveau produit est couvert par le « pire des cas » déterminé lors du choix du traceur, ou s'il est plus critique que le traceur étudié.

Il faudra donc étudier sur le nouveau produit tous les critères étudiés lors de la sélection du traceur. La méthode de calcul des scores de criticité trouve ici tout son intérêt : il suffira de calculer le score du nouveau produit pour déterminer si celui-ci est plus critique que le traceur étudié.

Certains critères comme la nettoyabilité ou la probabilité de dépôt sur les surfaces ne pourront être déterminés qu'après la fabrication d'un certain nombre de lots. Le score calculé sera donc provisoire, puis définitif lorsque le recul sera suffisant.

Si le nouveau produit s'avère plus critique que le « pire des cas », la validation de nettoyage, avec tous les prérequis qu'elle implique, devra être reconduite en choisissant ce produit comme traceur.

8. LA DOCUMENTATION DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

Le système documentaire appartient à l'assurance qualité ; il permet une traçabilité des actions menées lors de la validation. Il s'agit d'un élément de transparence vis-à-vis des inspections des autorités ou des clients.

Le système documentaire regroupe :

- ➲ la procédure de validation de nettoyage,
- ➲ les fiches de tests,
- ➲ le rapport de validation,

8.1 La procédure de validation de nettoyage

Ce document présente le contexte de la validation de nettoyage, la stratégie adoptée, et les objectifs à atteindre. Les choix des traceurs, points de prélèvements, méthodes de prélèvement et méthode analytique y sont clairement justifiés et documentés. Il précise d'autre par la façon dont la validation de nettoyage sera menée.

On y trouve donc les informations suivantes :

- ➲ Objet
- ➲ Domaine d'application
- ➲ Documents de référence
- ➲ Choix des traceurs, des points de prélèvement
- ➲ Méthode de prélèvement
- ➲ Méthode d'analyse
- ➲ Critères d'acceptation : contamination maximale, nombre d'essais : d'après les BPF, la validation de nettoyage sera conforme si les essais sont menés à trois reprises et donnent des résultats satisfaisants.
- ➲ Méthodologie de validation du nettoyage en pratique

8.2 Les fiches de tests

Les fiches de tests font partie des annexes au protocole de validation de nettoyage. Elles sont remplies lors de la réalisation des essais et permettent, conformément aux BPF, de regrouper les résultats en temps réel de façon manuscrite, lisible et indélébile, et d'éviter les retranscriptions pouvant être sources d'erreurs. Elles comportent la date de l'opération et le visa de l'opérateur.

Ces fiches de test doivent être les plus précises possible, indiquer le matériel utilisé, chaque dérive observée par rapport au protocole et tous les résultats obtenus. Elles permettent ainsi d'alléger considérablement la rédaction du rapport.

8.3 Le rapport de validation

Le rapport de validation regroupe tous les résultats obtenus et les confronte avec les critères d'acceptation fixés. Il permet ainsi de conclure à la validation de la méthode de nettoyage, ou à l'inverse, d'expliquer les déviations et les non-conformités observées, en proposant des modifications ou améliorations de la procédure.

TROISIEME PARTIE :

APPLICATION AU CAS D'UNE

CENTRALE DE PESEES

CHAPITRE 1. INTRODUCTION

Cette application a été réalisée dans le cadre d'un stage de fin d'études, sur un site de production de sucres cuits pour le traitement des maux de gorge et le sevrage tabagique. Cette usine, située dans le Gers à Aignan, appartient aux laboratoires Pierre Fabre et fabrique des produits pour leur compte et pour un grand nombre de sous-traitants.

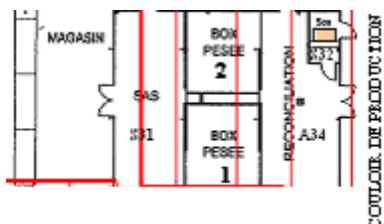
Les différents audits ont relevé l'absence de procédure de validation de nettoyage au niveau de la centrale de pesées. L'objectif de ce stage était donc de remédier à cette absence, en effectuant cette validation qui était prévue dans le plan directeur de validation.

La centrale de pesées est nettoyée selon une procédure écrite qui détaille les opérations de nettoyage à réaliser entre chaque produit, en fin de journée, en fin de semaine et en fin de mois, avec des dispositions particulières lors des pesées de certains produits. C'est cette procédure de nettoyage qui fera l'objet d'une validation. La procédure de nettoyage étant déjà en application, il s'agit donc d'une **validation concourante**. La centrale de pesées (CDP) constitue un cas particulier puisqu'aucun équipement n'y est installé. Il s'agit uniquement de surfaces, dont aucune n'est supposée entrer en contact direct avec les produits.

Dans ce cadre, une validation de nettoyage s'avère effectivement utile, puisqu'il s'agit d'une zone où transite la totalité des matières premières pesées sur le site, des principes actifs toxiques aux excipients non toxiques. Le risque de contamination croisée n'est donc pas négligeable.

La CDP est divisée en plusieurs zones :

- le sas « matières premières » où sont apportées les matières premières qui seront pesées pour la fabrication d'un nombre de lots précis pour une journée de fabrication,
- les box de pesée où sont pesées les matières l'une après l'autre,
- la zone de réconciliation où les matières premières pesées sont regroupées en bacs, chaque bac contenant les matières nécessaires à la fabrication d'un lot de produit.



Plan de la CDP
(La zone hachurée correspond aux zones
à atmosphère contrôlée)

CHAPITRE 2. REDACTION DE LA PROCEDURE DE VALIDATION DE NETTOYAGE

1. CHOIX DU TRACEUR

Le choix du traceur a été effectué selon la méthode des scores de criticité. Cette méthode consiste à identifier les critères qui affectent la criticité d'un produit ; puis à chaque critère est associé un coefficient dans une échelle de valeurs préalablement établie. La criticité des matières s'exprime par le produit de ces coefficients.

Ainsi, on déterminera des cas défavorables (« pires des cas ») dont on recherchera la présence résiduelle sur les surfaces.

On étudiera un ou plusieurs cas avec une recherche de traces par méthode analytique et un ou plusieurs cas par vérification visuelle du nettoyage.

1.1. Critères étudiés

Les critères étudiés sont les suivants :

- **Forme** (solide ou liquide) : les poudres sont plus difficiles à nettoyer au niveau de la CDP et sont plus susceptibles d'être retrouvées après nettoyage. Les coefficients associés sont les suivants :

| Forme | Coefficient attribué | Description |
|-------|----------------------|---------------------|
| | 1 | Produit liquide |
| | 2 | Poudres ou cristaux |

- **Nature** : principe actif ou excipient : une contamination croisée par un principe actif entraîne plus de risque pour la santé qu'une contamination par un excipient, qui altèrera uniquement les caractères organoleptiques du produit suivant.

| Type de produit | Coefficient attribué | Description |
|-----------------|----------------------|----------------|
| | 1 | Excipient |
| | 4 | Principe actif |

- **Solubilité dans l'alcool**, agent de nettoyage utilisé après la pesée de chaque matière. Un produit peu soluble dans l'alcool aura plus de chances d'être encore présent après nettoyage. Les coefficients attribués sont les suivants :

| Solubilité | Coefficient attribué | Description |
|------------|----------------------|---------------------------------|
| | 1 | Matière soluble dans l'alcool |
| | 2 | Matière insoluble dans l'alcool |

- **Volatilité/ pulvérulence** : elle reflète la capacité des produits à se déposer sur les surfaces. Un produit volatile est plus difficile à nettoyer car il se dépose sur les surfaces difficiles d'accès comme les angles et les joints.

| Volatilité | Coefficient attribué | Description |
|------------|----------------------|-------------------------|
| | 1 | Produits non volatiles |
| | 2 | Produits volatiles |
| | 3 | Produits très volatiles |

- **Nettoyabilité** : il s'agit de la facilité de nettoyage. On aura plus de chances de retrouver un produit difficilement nettoyable sur les différentes surfaces de la CDP et de la CPM.

| Nettoyabilité | Coefficient attribué | Description |
|---------------|----------------------|----------------------------------|
| | 1 | Matière facilement nettoyable |
| | 2 | Matière moyennement nettoyable |
| | 3 | Matière difficilement nettoyable |

- **Toxicité** : on attribue les coefficients suivants en fonction du type de toxicité :

| Toxicité | Coefficient attribué | Description |
|----------|----------------------|----------------------|
| | 1 | Matière non toxique |
| | 2 | Matière nocive |
| | 5 | Matière toxique |
| | 7 | Matière très toxique |

- **DL 50** pour les principes actifs : on attribue les coefficients suivants en fonction de la valeur de DL 50.

| DL50 | Coefficient attribué | Description |
|------|----------------------|------------------------------------|
| | 1 | DL 50 > 1 000 mg/kg (ou excipient) |
| | 2 | 200 < DL 50 ≤ 1000 mg/kg |
| | 3 | DL 50 ≤ 200 |

Les **sources de ces informations** sont :

- ↳ Solubilité, toxicité, DL 50 : fiche de données de sécurité
- ↳ Nettoyabilité et volatilité : elle est déterminée par les opérateurs, expérimentés pour la pesée et le prélèvement des matières.

L'analyse de criticité permet de choisir un (ou plusieurs) cas défavorable qui sera choisi comme traceur : il s'agit du produit ayant le score le plus élevé.

Le paramètre principal dans le choix du traceur est la toxicité des produits. Cela explique que l'on attribue un coefficient de 4 aux principes actifs, et que l'on tienne compte du type de toxicité et de la DL 50.

En outre, un nettoyage des sols du local est réalisé en fin de journée à l'aide d'un agent spécifique. Cet agent n'est utilisé que sur les sols, sans contact possible avec le produit. On ne fera donc pas de recherche de l'agent de nettoyage.

1.2. Résultats

Les principes actifs ont des produits de coefficients compris entre 16 et 672, ce dernier étant obtenu pour le produit X, pesé et introduit sous forme de résinate ; il constitue donc le premier traceur.

L'analyse de criticité permet de mettre en évidence un excipient critique : le produit Y, donc le score est de 36, et qui sera également recherché.

De plus, on effectuera des prélèvements de surface pour analyse bactériologique à chaque session de validation de nettoyage, puis pendant une durée d'inutilisation de la CDP afin de déterminer la durée de l'état de propreté microbiologique.

Les traceurs recherchés seront donc : le principe actif X, par une méthode de prélèvement puis analyse, l'excipient Y, dont la présence résiduelle ne sera évaluée que par observation du caractère visuellement propre des surfaces, et les germes totaux présents sur les surfaces.

2. CHOIX DES POINTS DE PRELEVEMENT

Aucun des matériaux présents en CDP n'entre en contact avec les produits pesés : seuls les ustensiles de pesée et les contenants (sachets ou flacons) sont en contact avec les

matières. Pour les ustensiles et les flacons et bouchons, une validation de nettoyage spécifique est menée à la laverie.

Chaque matériau en CDP doit être représenté lors des prélèvements. Afin de considérer les cas défavorables, on inclura les joints et/ou soudures et/ou raccords dans l'empreinte de prélèvement car ceux-ci sont plus difficiles à nettoyer.

2.1. Prélèvement de surface

Les prélèvements en CDP seront effectués sur les surfaces suivantes :

- ✗ Plateau de la balance
- ✗ Capot de protection des balances
- ✗ Paillasse
- ✗ Murs (proche de la balance)
- ✗ Plafond (proche de la bouche d'aération)

Délimitation des surfaces à prélever

Dans le cas de la CDP aucune surface n'est en contact direct avec le produit. On réalise donc un prélèvement représentatif, sur une surface limitée à 100 cm² à l'aide d'une équerre.

2.2. Inspection visuelle

Les endroits à vérifier sont ceux où une contamination croisée est probable en cas de nettoyage non efficace (plateau de la balance, capot de protection...). Les autres endroits comme le sol n'ont pas besoin d'être vérifiés sachant que la probabilité d'une contamination croisée par un produit présent sur ces endroits est très faible.

Au niveau de la CDP, on observera :

- ✗ Le capot de protection de la balance
- ✗ Le plateau et le support de la balance
- ✗ Les angles

2.3. Bactériologie

Les analyses sont faites sur le plafond, les murs, le capot de protection des balances et la paillasse.

3. CHOIX DE LA METHODE DE PRELEVEMENT

3.1. Méthode de prélèvement

Les prélèvements réalisés en CDP et CPM concernent des surfaces : aucune zone critique n'est difficilement accessible. Par conséquent, la méthode par **prélèvement direct** apparaît comme la plus appropriée à cette validation de nettoyage.

3.2. Support de prélèvement, solvant de prélèvement et d'extraction

Ces choix sont faits lors de la validation de la méthode de prélèvement : deux types d'écouillons sont testés sur les matériaux rencontrés en CDP. Celui qui a le taux de récupération le plus élevé est sélectionné (les résultats sont détaillés dans le chapitre des pré requis).

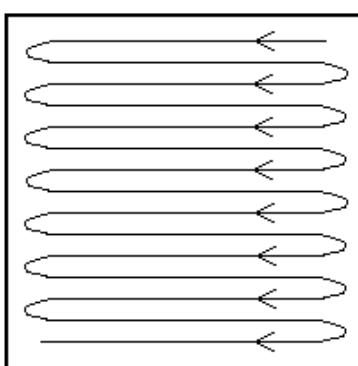
3.3. Technique de prélèvement

3.3.1. Principe actif traceur

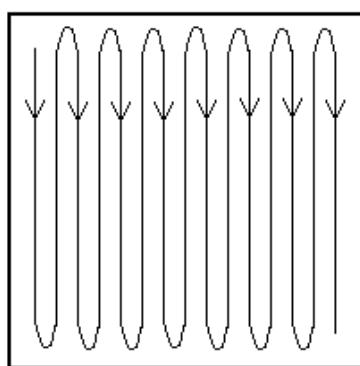
Les prélèvements doivent être effectués le plus rapidement possible après le nettoyage selon le mode opératoire suivant :

A l'aide d'un écouillon imprégné du solvant de prélèvement sélectionné puis essoré sur le bord de ce flacon, la surface est prélevée avec le recto de l'écouillon en partant de l'angle supérieur droit dans le sens horizontal de manière à ne pas laisser d'espace non essuyé (A).

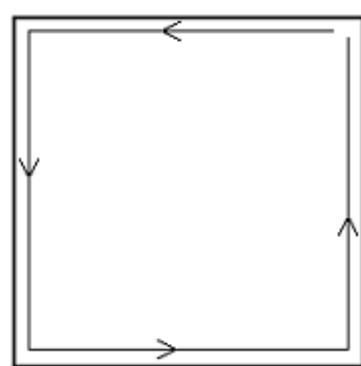
Puis avec le coté verso, prélever à partir de l'angle supérieur gauche et dans le sens vertical (B). Les têtes d'écouillons sont coupées et recueillies dans un tube à essais.



A



B



C

Blanc

Réaliser un blanc en imbibant de solvant d'extraction un écouillon identique à celui utilisé pour le prélèvement. Couper les têtes d'écouillons et les récupérer dans tube à essais.

3.3.2. Analyse microbiologique

On utilise une boite contact avec le milieu approprié au dénombrement des germes totaux. Le milieu gélosé est appliqué sur la surface à contrôler grâce à la boite contact, jusqu'au signal sonore.

3.4. **Taux de recouvrement**

Les taux de recouvrement sont déterminés lors de la validation de la méthode de prélèvement.

4. **CHOIX DE LA METHODE ANALYTIQUE**

4.1. **Traceur**

4.1.1. Traitement des échantillons

Les têtes d'écouvillons sont recueillies dans un tube à essais en verre et extraits par 10 ml de solvant d'extraction (phase mobile). Agiter au vortex pendant 1 minute puis recueillir la phase liquide dans un vial pour CLHP.

4.1.2. Méthode analytique

Les principes actifs sont analysés selon les techniques utilisées en routine. La validation de la méthode analytique est présentée dans le chapitre suivant. Les conditions chromatographiques sont celles décrites dans la monographie analytique du produit fini contenant le principe actif X.

4.2. **Excipient**

La propreté des surfaces sera évaluée par une inspection visuelle.

4.3. **Bactériologie**

On procède à des recherches des germes aérobies viables totaux selon les méthodes décrites à la Pharmacopée Européenne en vigueur afin de valider la durée de l'état de propreté microbiologique. Le milieu d'incubation est le milieu Hygicount 4N (fournisseur : AES).

Les échantillons sont placés à 30° C pendant une durée de 5 jours et le nombre de colonies est compté toutes les 24 heures. Le nombre total de colonie après 5 jours ne doit pas dépasser le niveau défini au chapitre 5 : critères d'acceptation.

5. CRITERES D'ACCEPTATION

5.1. Principe actif traceur

Le premier critère d'acceptation est le caractère visuellement propre de la surface. Il est basé sur l'observation des surfaces propres et sèches des équipements. Il sera considéré comme conforme s'il y a absence de toute trace ou résidu de produits, séchés ou collés, sur les surfaces nettoyées et sèches.

Si le contrôle visuel n'est pas conforme, les échantillonnages pour le dosage des résidus de produits ne pourront pas être réalisés.

On détermine ensuite la limite d'acceptation en comparant les différents critères cités ci-après. Pour être comparables, ils doivent être exprimés en mg pour 100 cm².

5.1.1. Calcul

Lorsque l'on se place au niveau de la CDP, il n'y a pas de notion de produit suivant ni de capacité d'équipement. Certaines formules ne sont donc pas applicables dans notre cas.

Les formules suivantes peuvent être utilisées :

- le critère du millième : la DL50 est divisée par un facteur de sécurité (1000 pour les formes orales). Le résultat constitue la contamination maximale pour l'ensemble de la surface
- Le calcul du MACO (Maximum Allowable Carryover) : seuil maximal de produit résiduel selon la dose thérapeutique :

$$\text{MACO} = \frac{S_F \times D_S \times B_S}{D_L}$$

Avec :

- MACO en g pour la surface totale
- S_F : facteur de sécurité (0,001 pour les formes orales)
- D_S : plus petite dose thérapeutique pour le produit recherché (g)
- B_S : plus petite taille de lot de produit (g/jour)
- D_L : plus grande dose journalière du produit passant par ce matériel (g/jour)

5.1.2. Résultats

La surface considérée sera la surface de la paillasse, soit 11 396 cm².

⇒ Critère du millième :

DL 50 du produit X : 50 mg/kg. Pour un individu de 70kg, la DL 50 est de 3,5 g.

On ne doit donc pas retrouver plus de 3,5 mg de produit X sur l'ensemble de la surface, soit **0,031 mg (31 µg) pour 100 cm²**.

En considérant que le prélèvement est extrait avec 10 ml de solvant, on a une contamination maximale de 3,1 ppm (3,1 µg/ml).

⇒ Calcul du MACO :

$$\text{MACO} = \frac{S_F \times D_S \times B_S}{D_L}$$

Avec :

- $S_F = 0,001$
- $D_S = 12$ pastilles (indiqué sur la notice des pastilles contenant le produit X)
soit 18 mg/jour
- $B_S = 66$ kg
- $D_L = \text{nombre maximum journalier de sous-lots} \times \text{masse de résinat de produit X par venue} \times \text{teneur en produit X de la résine} :$
$$D_L = 43 \times 220 \text{ g} \times 18/100 = 1702,8 \text{ g/jour}$$

MACO = 0,70 mg pour 11 396 cm², soit une contamination de 0,0061 mg (**6,1 µg pour 100 cm²**). Donc la contamination maximale est de **0,61 ppm** pour une extraction réalisée avec 10 ml de solvant.

Remarque : la SFSTP [10] préconise un seuil maximal de contamination de 1mg/m² pour une méthode de prélèvement direct par essuyage. Cela correspond à 10 µg pour 100 cm² et est en accord avec les valeurs trouvées.

Le seuil choisi est le plus bas des seuils calculés, soit **6,1 µg pour 100 cm²**.

5.2. **Bactériologie**

Les produits fabriqués appartiennent aux catégories 3A et 3B du tableau 5.1.4-1 de la Pharmacopée Européenne : *Critère d'acceptation de la qualité microbiologique des formes pharmaceutiques non stériles*. Leurs contaminations maximales sont donc respectivement de

10^3 ou 10^2 UFC par gramme ou par millilitre [9]. Or le seuil fixé pour le contrôle de l'eau purifiée est de 100 UFC/ml.

La contamination maximale en CDP et CPM est donc fixée à **100 UFC/boîte**.

5.3. Excipients

Concernant les excipients, le critère d'acceptation est le caractère visuellement propre des surfaces. Il sera considéré comme conforme s'il y a absence de toute trace ou résidu de produits, séchés ou collés, sur les surfaces nettoyées et sèches.

6. METHODOLOGIE DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

Lors d'une session, la matière est pesée pour la fabrication d'un maximum de 43 lots, puis le box est nettoyé selon la procédure de nettoyage en vigueur. Les prélèvements de surface et les inspections visuelles sont effectués après ce nettoyage. Les échantillons sont analysés selon la méthode décrite.

La validation aura lieu sur 3 sessions de pesée consécutives, conformément aux exigences des BPF.

La durée de validité du nettoyage sera déterminée grâce aux analyses bactériologiques. On effectuera des analyses durant une période d'inactivité de la CDP, tous les 2 jours.

La durée de validité du nettoyage est la période de temps pendant laquelle la contamination bactérienne reste inférieure au critère d'acceptation.

CHAPITRE 3. VALIDATION DES PREREQUIS A LA VALIDATION DE NETTOYAGE

1. VALIDATION ANALYTIQUE

Les méthodes employées pour détecter la présence résiduelle de produit X sur les surfaces sont des méthodes appliquées en routine pour le dosage du produit X dans le produit fini le contenant.

Certains critères ont été validés lors du dépôt d'AMM pour cette spécialité :

- la **spécificité** a été étudiée par rapport :
 - aux autres composants du produit fini (excipients),
 - aux impuretés de dégradation.
- La spécificité par rapport au matériel de prélèvement sera étudiée lors de la validation de la méthode de prélèvement
- la **linéarité** a été étudiée sur une gamme de concentrations allant de 60 % à 140 % de la concentration théorique en produit X d'une prise d'essai pour la détermination de la teneur moyenne en produit X , soit de 4,5 à 10,5 µg/ml.
- La gamme de linéarité devra être élargie car le critère d'acceptation pour la quantité résiduelle de produit X se situe en dehors de cet intervalle.
- **L'exactitude** a été démontrée, de même que la **fidélité** (répétabilité et précision intermédiaire) et la **robustesse**,
- Les **seuils de détection et de quantification** (SD et SQ) n'ont pas été déterminés pour le produit X mais sur ses impuretés.

Avant de procéder à la validation de nettoyage, il faudra donc procéder à la validation des critères suivants :

- détermination des **SD et SQ**, afin de s'assurer que des concentrations de l'ordre du critère d'acceptation de la validation de nettoyage sont quantifiables par cette méthode,
- validation de la **linéarité** sur une gamme allant de la limite de quantification (ou du critère d'acceptation) à une concentration assez élevée : on prendra 50 µg/ml.

1.1. Détermination des limites de détection et de quantification

On procède comme décrit précédemment. La concentration pour laquelle le rapport S/B observé est de 10, est de $LQ = 0,503 \mu\text{g/ml}$

La limite de détection est la suivante : $LD = LQ/3$, Soit **LD = 0,168 µg/ml**.

Si l'on extrait le prélèvement par 10 ml de phase mobile, la contamination maximale acceptable en centrale de pesées est de 0,61 µg/ml. Cette concentration est donc quantifiable par la monographie analytique produit fini.

1.2. Détermination du domaine de linéarité

Le critère d'acceptation est de 0,61 µg/ml et la linéarité de la méthode analytique n'a été établie que sur une gamme de 4,5 à 10,5 µg/ml lors du dépôt du dossier d'AMM.

On réalise 3 gammes de 7 points sur des solutions témoins indépendantes.

1.2.1. Solutions témoins indépendantes B1, B2 et B3 à 50 µg/ml

Préparer 3 solutions témoins à 50 µg/ml, puis préparer 3 gammes de 7 points en effectuant des dilutions successives des solutions témoin B_1 , B_2 et B_3 dans la phase mobile de façon à obtenir les concentrations suivantes :

| | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Concentration (µg/ml) | 50 | 25 | 10 | 1 | 0,6 | 0,1 | 0,06 |

1.2.2. Résultats

Les coefficients de corrélation sont tous supérieurs à 0,99000, et les tests statistiques effectués à l'aide du logiciel Validation Manager, version 2.20 D confirment la linéarité de la méthode.

1.2.3. Conclusion

La linéarité de la méthode est validée sur l'intervalle de concentration allant de 0,06 à 50 µg/ml.

2. VALIDATION DE LA METHODE DE PRELEVEMENT

Dans un premier temps, il convient de choisir un solvant d'extraction ainsi qu'un support d'essuyage appropriés à la récupération du résidu contaminant et qui ne présentent aucune interférence avec le dosage de celui-ci

2.1. Solvant de prélèvement et d'extraction

2.1.1. Critères de choix

Le choix du solvant de prélèvement est fait en fonction de :

- la **solubilité des traceurs** à chercher : compte tenu des méthodes de nettoyage employées dans ces locaux (alcool), on tiendra compte de la solubilité du traceur dans l'alcool. Le solvant dans lequel le produit est le plus soluble sera sélectionné, pour sa capacité à récupérer (et non à étaler) les résidus.

Le produit X sous forme de résinate est pratiquement insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool.

- leur **facilité et sécurité** de manipulation
- leur **compatibilité** avec le support à nettoyer,
- leur **coût** de mise en œuvre

Ces critères sont équivalents pour l'eau et l'alcool

- leur **compatibilité et leur non interférence** avec la méthode analytique : L'analyse d'éthanol a montré l'absence d'interférence avec le dosage du produit X. De même, l'eau purifiée est utilisée dans la composition de la phase mobile et ne présentera donc aucune interférence avec le dosage. Ces deux solvants sont donc utilisables pour le prélèvement.

Le solvant d'extraction doit permettre de solubiliser toute la quantité de traceur prélevée. Il ne doit présenter aucune interférence avec la méthode analytique.

2.1.2. Résultats

Le solvant de prélèvement choisi est donc **l'éthanol**, meilleur solubilisant pour le produit X sous forme de résinate, c'est-à-dire tel qu'il sera retrouvé sur les surfaces.

Le solvant d'extraction doit permettre d'extraire tout le produit X de la résine. Lors du contrôle des matières premières, la solution de produit X est préparée dans la phase mobile. On choisira donc la **phase mobile** comme solvant d'extraction.

2.2. Choix du support de prélèvement

2.2.1. Types de supports d'essuyage disponibles

Les écouvillons disponibles sont les suivants : (tige/embout)

- ✗ bois/coton
- ✗ plastique/viscose
- ✗ aluminium/alginate
- ✗ plastique/alginate

2.2.2. Critères de choix

Le type d'écouvillon utilisé sera choisi pour :

↳ **son absence d'interférence avec la méthode analytique**

Les embouts en alginate sont formés à partir d'un mélange de calcium alginate et de fibres de laine. Ils ont la propriété de se dissoudre dans un liquide faiblement acidifié en assurant un relargage total des substances prélevées.

Ce type d'embout présente des risques d'interférence avec la méthode analytique et l'acidification du milieu provoquerait des changements dans les conditions chromatographiques. On ne procède donc à aucun essai avec les embouts en alginate.

↳ **son taux de récupération**

Les études du taux de recouvrement seront réalisées avec des écouvillons en **bois/coton** et **plastique/viscose**.

2.3. Etude du taux de recouvrement

Pour chaque produit et chaque concentration, les tests de mesure du taux de recouvrement doivent être menés au minimum 3 fois.

Ces essais sont réalisés pour les deux types d'écouvillons. Celui qui permettra d'obtenir le meilleur taux de recouvrement sans présenter d'interférence avec le dosage du produit X sera utilisé pour la validation de nettoyage.

2.3.1. Surfaces à prélever

Pour valider la méthode de prélèvement, il faut se placer dans des conditions les plus proches possible de la validation de nettoyage : prélever le même type de surface, utiliser les

mêmes solvant d'extraction et de prélèvement avec les mêmes volumes et les mêmes écouvillons.

Les prélèvements seront fait sur une plaque en **inox** et une plaque en **polycarbonate** car ce sont les surfaces les plus représentées lors des prélèvements.

Concernant les surfaces qui n'ont pas été testées (acier laqué), on admettra le taux de récupération égal cas le plus défavorable déterminé sur les surfaces en inox et polycarbonate (taux de recouvrement le plus faible).

2.3.2. Essais

Quantité déposée : elle dépend du critère d'acceptation, de la LQ de la méthode analytique et de la sensibilité de la balance. Ce dernier critère est déterminant : on choisira de déposer une masse égale à 10 fois le critère d'acceptation et d'extraire par 100 ml de phase mobile afin d'avoir une précision de pesée suffisante.

Les prélèvements sont réalisés selon le mode opératoire suivant :

- ✓ Nettoyer la plaque en inox et l'équerre à l'eau purifiée puis à l'alcool et sécher à l'aide d'une lingette sèche
- ✓ Délimiter une surface d'inox de 100 cm² grâce à une équerre
- ✓ Peser environ exactement une quantité Q1 (puis Q2) de produit X
- ✓ Déposer produit X sur la surface
- ✓ Noter la quantité réelle déposée
- ✓ Procéder au prélèvement de cette surface par la méthode que l'on cherche à valider
- ✓ Couper la tête d'écouvillon et la récupérer dans une fiole jaugée de 100 ml
- ✓ Ajouter environ 60 ml de phase mobile et agiter pendant au moins 30 minutes pour extraire le produit X de la résine
- ✓ Ajuster le volume à 100 ml de phase mobile
- ✓ Homogénéiser la solution

Répéter l'opération 3 fois au total pour chaque quantité déposée (Q1 puis Q2) afin de vérifier la répétabilité de la méthode et répéter la totalité des essais sur la deuxième surface.

2.3.3. Spécificité de la méthode

Cette partie peut être réalisée dans la validation analytique ou dans la validation de nettoyage. On réalise :

- une analyse de chaque type de support de prélèvement dans le **support d'essuyage** : découper une tête d'écouillon et ajouter 10 ml de phase mobile
- une analyse du **solvant de prélèvement** seul
- un **essuyage à blanc de la surface à tester** : la surface est nettoyée puis prélevée selon le même mode opératoire que pour les déterminations du taux de recouvrement. L'opération est répétée pour chaque surface et pour chaque type de support d'essuyage.

2.3.4. Calculs

Calculer le taux de récupération, les écarts-type et les coefficients de variation entre les 3 taux R % calculés pour chaque quantité déposée.

2.3.5. Critères d'acceptation

Des taux de récupération acceptables doivent être supérieurs à 70%.

Au moins 3 essais par type de surface et d'écouillon doivent avoir été réalisés.

Si le coefficient de variation est supérieur à 10%, le taux de récupération le plus faible est retenu puis confirmé si nécessaire. S'il est inférieur à 10%, le taux de récupération est choisi entre la moyenne ou le pire des cas.

2.4. **Résultats**

2.4.1. Spécificité

Aucun des échantillons ne présente de pic au niveau du temps de rétention du produit X. **La méthode est donc considérée comme spécifique**, quel que soit le type d'écouillon et la surface testés.

2.4.2. Taux de recouvrement, choix de l'écouillon

Les prélèvements effectués sur la surface en **inox** présentent des taux de recouvrement moyens de 95,13 % à 104,54 % selon le type d'écouillon utilisé et des coefficients de variation supérieurs à 10 %. Celui-ci est plus faible avec les écouillons en coton, mais les écouillons en **viscose** permettent d'obtenir une meilleure récupération des résidus. Ces derniers seront donc utilisés pour les prélèvements.

Comme ce coefficient de variation est supérieur à 10% (13,59 %), on estimera le taux de récupération à la valeur la plus faible obtenue lors des prélèvements, soit 77 %.

Concernant la surface de **polycarbonate**, les prélèvements seront effectués avec des écouvillons en **viscose** : les taux de recouvrement sont presque tous égaux ou supérieur à 100 % avec un coefficient de variation de 2,92 %, ce qui est conforme aux exigences réglementaires.

Pour interpréter les résultats obtenus lors de la validation de nettoyage, le taux de récupération sera estimé à 100 %.

La **3^{eme} surface** (murs et plafond) sera prélevée à l'aide d'un écouvillon en **plastique/viscose**, présentant le meilleur taux de récupération quelle que soit la surface prélevée. Celui-ci sera cette fois aussi estimé par le taux de récupération le plus défavorable obtenu lors des études, soit 77 %.

2.5. Conclusion

Les prélèvements seront effectués en utilisant :

- solvant de prélèvement : éthanol,
- solvant d'extraction : phase mobile utilisée pour le dosage du produit X dans la spécialité le contenant,
- écouvillons en plastique/viscose, avec les taux de recouvrement suivants :
 - ⇒ pour les prélèvements sur l'inox : 77 %.
 - ⇒ pour les prélèvement sur le polycarbonate : 100 %
 - ⇒ pour les prélèvement sur les murs et le plafond : 77 %.

La méthode de prélèvement ne présente aucune interférence avec la méthode analytique de dosage.

CHAPITRE 4. RESULTATS DE LA VALIDATION DE NETTOYAGE

1. BACTERIOLOGIE

Lors de la première session, tous les prélèvements étaient contaminés au-delà du maximum acceptable ce qui peut être dû soit à une erreur de manipulation entraînant une contamination extérieure, soit à un nettoyage insuffisant.

Lors des sessions suivantes, le plafond a montré une contamination supérieure au critère d'acceptation. Un nettoyage à l'alcool du plafond semble donc nécessaire, celui-ci n'étant nettoyé qu'à l'eau additionnée d'agent de nettoyage.

Suite à ces résultats, une fiche de non-conformité est éditée par le service d'assurance qualité. L'étude bactériologique est reconduite en faisant des prélèvements tous les 2 jours durant une période de non utilisation de la CDP et après **nettoyage de toutes les surfaces du box à l'alcool**. Cela permettra de valider la durée de l'état de propreté microbiologique et de déterminer la fréquence des nettoyages à l'alcool pour les surfaces qui ne sont nettoyées qu'à l'eau en routine (mur et plafond).

2. ETUDE DE LA DUREE DE VALIDITE DU NETTOYAGE

La contamination bactérienne a été mesurée tous les 2 jours pendant 29 jours. Durant toute cette période, la contamination est restée nettement inférieure au critère d'acceptation.

La durée de l'état de propreté après nettoyage à l'alcool est donc au minimum de 29 jours. La procédure de nettoyage devra donc être modifiée en conséquence, en ajoutant au nettoyage mensuel un nettoyage à l'alcool des murs et du plafond. Quant aux autres surfaces, elles sont déjà nettoyées à l'alcool entre chaque produit et/ou à la fin de chaque journée donc aucune modification ne sera apportée quant à leur fréquence de nettoyage.

Enfin, lors de périodes d'inutilisation de la CDP de durée supérieure à un mois, le box entier devra être nettoyé à l'alcool avant de recommencer toute opération de pesée.

3. INSPECTION VISUELLE

Aucune trace de principe actif ni d'excipient n'est visible après nettoyage. Ceci est conforme au premier critère d'acceptation, les prélèvements de surface peuvent donc être réalisés.

4. PRELEVEMENTS DE SURFACE

4.1. Première validation

4.1.1. Première session

Les concentrations résiduelles en produit X sont inférieures ou proches de la limite de détection ($0,192 \mu\text{g}/\text{ml}$), le rapport signal/bruit des pics observés étant de 3,4 au maximum. La contamination est donc inférieure au critère d'acceptation, **et tous les échantillons sont conformes** pour cette session de nettoyage.

4.1.2. Seconde session

On note un pic pour le prélèvement réalisé au niveau du plateau de la balance dont l'aire est nettement supérieure à celle du témoin à 0,46 ppm. La concentration équivalente est estimée à 1,57 ppm. Le taux de récupération étant de 77 % pour cette surface, la quantité de produit X résiduelle est donc estimée à **2,03 ppm (20,3 µg sur 100 cm²)**, soit plus de 3 fois le maximum acceptable.

Les pics observés pour les autres échantillons ont un rapport signal/bruit inférieur ou égal à 3,4, on ne peut donc pas conclure à la présence de produit X dans ces prélèvements.

Le nettoyage n'est pas conforme aux critères d'acceptation pour cette session.

4.1.3. Troisième session

Tous les pics observés se situent en dessous de la limite de détection, sauf le prélèvement du plafond, dont la concentration est estimée à 2,034 ppm. Le taux de récupération étant de 77%, on a donc une contamination résiduelle estimée à **2,64 ppm (26,4 µg de produit X sur 100 cm²)**, soit plus de 4 fois le maximum acceptable.

Le nettoyage n'est donc pas conforme aux critères d'acceptation pour cette session.

4.1.4. Conclusion intermédiaire

La contamination de 2 échantillons est supérieure au maximum acceptable : la méthode de nettoyage en CDP ne peut donc pas être validée au vu de ces résultats. La première session ayant montré des contaminations inférieures au critère d'acceptation, il s'agit bien des nettoyages suivants qui ont été inefficaces.

Une fiche de non-conformité est éditée. Sur cette fiche sont précisées la description de l'anomalie et son origine probable, qui est dans ce cas une procédure de nettoyage mal adaptée.

Suite à l'édition de cette fiche de non-conformité, les tests de validation de nettoyage sont reconduits en modifiant la méthode de nettoyage par rapport à la procédure en vigueur. La suite à donner est une modification de la procédure de nettoyage en fonction des nouveaux résultats obtenus.

4.2. Deuxième validation

La paillasse, le plateau des balances et le capot de protection des balances sont nettoyés à l'alcool. Il s'agit des zones les plus critiques concernant le risque de contamination croisée. Or le nombre exact de passage de lingettes à usage unique imprégnées d'alcool n'est pas précisé dans la procédure de nettoyage.

Pour la deuxième validation, le capot de protection des balances, les murs et le plafond sont aussi nettoyés à l'alcool. On fixe à 3 le nombre total de passages sur chaque surface. Des prélèvements seront réalisés après chaque passage lors de la première session afin de déterminer le nombre de passages nécessaires à l'élimination effective des résidus.

4.2.1. Première session

La première série de prélèvements est réalisée après un passage à l'alcool sur toutes les surfaces.

La paillasse montre une contamination supérieure au critère d'acceptation : sa contamination est estimé à 0,939 ppm. Le taux de récupération étant de 77 % pour cette surface, la quantité résiduelle de produit X est donc estimée à **1,22 ppm (12,2 µg de produit X sur 100 cm²)**, soit 2 fois la contamination maximum acceptable.

La contamination des autres prélèvements étant inférieure au critère d'acceptation, ceux-ci sont donc tous conformes.

Les surfaces sont à nouveau nettoyées à l'alcool à l'aide d'une lingette à usage unique puis une deuxième série de prélèvements est réalisée. **Après un deuxième nettoyage à l'alcool, tous les prélèvements sont conformes**, aucun pic n'est observé au temps de rétention du produit X.

Les surfaces sont à nouveau nettoyées à l'alcool puis une troisième série de prélèvements est réalisée. **Aucune contamination n'est observée.**

4.2.2. Seconde et troisième sessions

Les prélèvements sont effectués après un nettoyage par 3 passages à l'alcool sur la paillasse, le capot de protection et le plateau de la balance. **Aucune contamination n'est observée.**

4.2.3. Conclusion intermédiaire

Lors de la première série de prélèvements, le prélèvement réalisé au niveau de la paillasse après un nettoyage classique était contaminé. Un deuxième passage à l'alcool a permis d'éliminer le produit X résiduel. Tous les autres prélèvements étaient négatifs. Un minimum de 2 passages à l'alcool est donc nécessaire à éliminer tous les résidus.

5. CONCLUSION

Les surfaces observées étaient visuellement propres, mais deux prélèvements ont montré des contaminations supérieures au critère d'acceptation.

La validation a été reconduite en procédant à 3 passages de lingettes à usage unique imprégnées d'alcool sur les surfaces afin de déterminer le nombre de passages nécessaires à l'élimination des résidus. Après le premier passage, la paillasse a montré une contamination supérieure au critère d'acceptation. A partir du deuxième passage, aucune contamination résiduelle n'est observée.

La procédure de nettoyage en CDP devra donc être modifiée en conséquence, 2 passages étant nécessaires au minimum pour les nettoyages à l'alcool des surfaces les plus critiques en termes de risques de contamination croisée.

La durée de validité de l'état de propreté microbiologique après nettoyage à l'alcool est de 29 jours minimum. La procédure de nettoyage devra donc préciser que les box entiers doivent être nettoyés à l'alcool une fois par mois.

De plus, si les périodes de non utilisation de la CDP sont de durée supérieure à la durée de validité du nettoyage, un nouveau nettoyage devra être entrepris avant la réutilisation de la CDP.

CONCLUSION GENERALE

La maîtrise de la contamination en industrie pharmaceutique, en particulier de la contamination croisée, a pris une importance croissante au cours des dernières années, notamment lors de la fabrication de produits hautement actifs. Les moyens mis en œuvre peuvent être préventifs et concerner la conception des locaux, la maîtrise du milieu et la rédaction et l'application stricte de procédures contribuant à limiter les contaminations, ou curatifs : il s'agit des opérations de nettoyage. Ces opérations aussi doivent faire l'objet de procédures et tenir compte des sources de contamination et des zones critiques des équipements et surfaces concernés.

Le nettoyage est une étape primordiale dans la fabrication d'un médicament. Il est présent depuis la pesée des matières premières jusqu'au conditionnement et au contrôle du produit fini. Une perte de maîtrise entraînera donc des baisses de productivité et une augmentation des coûts de production. C'est pourquoi il ne doit pas être considéré comme un simple « lavage ».

Comme pour toute autre opération pharmaceutique, les réglementations internationales exigent que l'efficacité des méthodes de nettoyage mises en œuvre soit garantie par la réalisation d'une validation. Cette dernière permet de garantir la qualité du produit et d'éviter une contamination que le contrôle qualité ne pourrait pas détecter sur le produit fini.

La démarche de validation de nettoyage doit être documentée, et chaque choix justifié. Les limites doivent être établies préalablement, et indépendamment des paramètres analytiques. Elles devront pouvoir être atteintes par des méthodes analytiques validées, et le résidu contaminant doit pouvoir être récupéré de façon adéquate et reproductible.

La validation de nettoyage est une démarche lourde, longue et coûteuse et qui implique un grand nombre de services. Leur étroite collaboration est indispensable afin de mener à bien cette validation et de garantir des résultats fiables : en effet, la moindre faille dans la procédure peut remettre en cause, voire invalider toute la démarche effectuée.

Le tableau suivant présente les avantages et les inconvénients de la validation de nettoyage afin de mesurer l'impact dans l'entreprise de la mise au point d'une telle stratégie :

| AVANTAGES | INCONVENIENTS |
|--|---|
| MILIEU | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Optimisation des flux - Meilleure maîtrise de l'environnement du procédé | |
| MATERIEL ET MAIN D'ŒUVRE | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Optimisation des procédés de nettoyage | <ul style="list-style-type: none"> - Immobilisation du matériel de production et d'analyse |
| MAIN D'ŒUVRE | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Valorisation du nettoyage en tant qu'activité pharmaceutique - Valorisation de l'équipe - Frein aux changements anarchiques dans les procédés | <ul style="list-style-type: none"> - Moyens humains nécessaires importants - Nécessité de dégager du temps pour les différents acteurs - Nécessité d'un chef de projet - Nécessité d'avoir recours à des forces extérieures : stagiaires, consultants |
| METHODES | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Conformité aux exigences réglementaires - Meilleure connaissance du procédé (points critiques) - Démonstration de l'efficacité et de la reproductibilité des procédés de nettoyage - Optimisation des plannings de production (campagne) - Gain de temps pour la rechercher des causes en cas de non-conformité - Mise en place d'une méthodologie réutilisable | <ul style="list-style-type: none"> - Bouleversements des plannings de production (aménagement et désorganisation momentanée) |
| COUT | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Réduction des coûts de contrôles, de leur complexité, des temps d'analyse - Optimisation et maîtrise du coût des nettoyages | <ul style="list-style-type: none"> - Possibles investissements : <ul style="list-style-type: none"> -Remise en cause du matériel de nettoyage -Remise en cause du matériel de production (matériel dédié, nouveau matériel analyse, modifications des locaux) - Diminution momentanée de la production |

L'objectif de ce travail était d'établir une démarche type pour la validation de nettoyage. Celle-ci passe par une connaissance et une maîtrise approfondies des produits, des équipements et de leur criticité ainsi qu'une implication et une valorisation du personnel qui effectue les opérations de nettoyage.

Lorsqu'elle est concourante ou prospective, la validation de nettoyage permet de confirmer l'efficacité de la technique employée, ou au contraire de l'infirmer et ainsi de l'adapter, comme cela a été le cas dans notre exemple.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Yves Le Guillou, AMEC – Activité pharmacie, La maîtrise de la contamination : évolution des secteurs utilisateurs et des approches : L'industrie pharmaceutique, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, 5e édition, 2005
- [2] Bureau pour la connaissance des marchés industriels (BCMI), Les grands types de contaminants et les vecteurs de la contamination, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, 5e édition, 2005
- [3] F.Sliwinski, Le nettoyage, un élément majeur de l'assurance qualité : techniques et validation, Th D Pharm, Lille, 1995
- [4] Henri Thebault, ENVITECH, La maîtrise de la contamination : approches de management et d'organisation, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 5e édition, 2005
- [5] E. Lamouille, De la mise au point à la validation de nettoyage dans l'industrie pharmaceutique, Ph D Pharm, Clermont I, 2004
- [6] Guide du traitement de l'air pour salle propre, ASPEC (association pour la prévention et l'étude de la contamination), 2002
- [7] JM. Reinwalt, Faure Ingénierie, Le traitement de l'air, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 5e édition, 2005
- [8] F.Behar, S.Lange, ELIS-SNDI, Les tenues de salle propre et les traitements associés, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 5e édition, 2005
- [9] Le nettoyage en salle propre, guide, méthodes et bonnes pratiques. Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 5e édition, 2005
- [10] F.Laban, M.Cauwet, V.Champault, P.R.Dampfhofter, E.Delestre, S.Detoc, F.Durand, M.J.Girault, L.Grillet, A.Loret, C.Martin-Delory, P.Michel, C.Nivet, A.Picaut, E.Prevost, M.Sarradin, R. de la Tour, P.Trotemann, J.Willems, Validation des procédés de nettoyage : Rapport d'une commission SFSTP, S.T.P. Pharma pratiques 6 (1) 5-40, 1996
- [11] F.Laban, C.Bouloumié, M.Bousquet-Bedu, J.Cavil, A.Dumont, F.Durand, N.Escudier, J.Gal, M.Tendero, Y.Thomas, H.Vicent, F.Zugmeyer, Choix et qualification des produits détergents et désinfectants dans l'optique d'une validation d'un procédé de nettoyage et/ou de désinfection. S.T.P. Phama Pratiques 1999, 9(3) 251-257.
- [12] Guide to inspections validation of cleaning processes, FDA, juillet 1993
- [13] D. KLUGER, POCHARD, MROZEK, SCHLUSSER, VOGELE, BOUSSER et al, Hygiène en industrie alimentaire, Henkel France SA, 1981, 116 p.

- [14] Bonnes pratiques de fabrication version consolidée, 2007, Bulletin officiel N°2007/1 bis, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- [15] JF. Duliere, TECHNIP, Les analyses de risques et la démarche HACCP dans les industries des sciences de la vie, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 5e édition, 2005
- [16] B.Baghdikian, Air Consult Ingénierie, Méthodologie de développement de projet en industrie pharmaceutique dans une optique de cycle de vie, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 5e édition, 2005
- [17] K.Miscioscio, ITW Texwipe, Le nettoyage et sa validation, Document réalisé pour le guide de l'ultra propreté, Bureau de la connaissance des marchés industriels, 5e édition, 2005
- [18] F. Laban, C.Bouloumие, M.Bousquet-Bedu, J.Cavil, A.Dumont, F.Durand, J.Gal, V.Hervé, A.Imbert, F.Kerloch, O.Kitten, C.Martin-Delory, S.Pitard, M.Tendero, Y.Thomas, F.Zugmeyer, Validation des procédés de nettoyage, S.T.P Pharma Pratiques 2000, 10 (5) 270-271.
- [19] PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Cooperation scheme) Recommendations PI 006-1, Recommendations on validation master plan, installation and operation qualifications, non-sterile process validation, cleaning validation, September 2007
- [20] J.P. Vanhooydonck, Validation de nettoyage : un point clé des BPF, S.T.P. Pharma pratiques 10 (5) 266-269, 2000
- [21] APIC (Active Pharmaceutical Ingredients Committee), Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants, Décembre 2001
- [22] M.Bousquet-Bedu, A.Dumont, Site pharmaceutique multi-produits : méthodes de groupage en vue de simplifier la validation de nettoyage, S.T.P. Pharma pratiques 10 (5) 274-278, 2000
- [23] J.Y.Lee, FDA Compliance issues for cleaning validation, S.T.P. Pharma pratiques 10 (5) 292-295, 2000
- [24] Cleaning Validation and Critical Cleaning Processes, Conference Proceedings - IVT, June 19-20 2002 ; Dublin, Ireland.
- [25] F.Laban, M.Bousquet-Bedu, J.Albadine, M.Barbu, M.N.Bonvarlet, M.Collard, C.Goncalves, A.Leclerc, G.Lemeland, F.Morvan, M.H.Oursel, M.Perreau, M.Viguier-Freeman, Méthodes de prélèvement et méthodes analytiques pour le contrôle et/ou la validation de nettoyage, STP Pharma pratiques, volume 16 N°3, mai/juin 2003
- [26] PDA Journal of Pharmaceutical science and technology, Points to consider for cleaning validation, Volume 52, Technical report No 29 supplement number 6, November-December 1998

- [27] General Electrics Water & Processes Technologies, Analytical Instruments, The advantage of TOC over HPLC for cleaning validation, Application note, 2005
- [28] D.A.Leblanc, Dispelling Cleaning Validation Myths: Part I & II, Pharmaceutical Technology Europe, November 2005
- [29] J.Caproal-Gautier, J.M.Nivet, Guide de validation analytique, STP Pharma pratiques 2 (4) 205-226, 1992
- [30] J.Bailly, Stratégie de validation nettoyage en industrie chimique et pharmaceutique, Th D Pharm, Lyon, 2005
- [31] ICH Q2(R1) : Analytical validation, text and procedures, International Conference on Harmonisation, 2004
- [32] Qualification : de la théorie à la pratique. Formation interne, Société Validapro, 2008.
- [33] Institute of validation technology, Master plan for cleaning validation, protocol number: 9501, 7 fevrier 1995.